

**ERGEBNISSE DER POSTOPERATIVEN BESTRAHLUNG
BEIM MAMMACARCINOM :
ÜBERLEBENS RATEN**

LUCIA ZESCHICK

1988

Disbui. München



Aus der Radiologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. J. Lissner

ERGEBNISSE DER POSTOPERATIVEN BESTRAHLUNG
BEIM MAMMACARCINOM :
ÜBERLEBENS RATEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lucia Zeschick
aus
Mussenhausen
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Lissner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Kindermann Prof. Dr. M. Eder
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. N. Willich
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h. c. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.04.1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Pathologie	2
1.2.1. Histologie	2
1.2.2. Grading	4
1.3. Tumorausbreitung	5
1.4. Tumorklassifikation	8
1.5. Hormonrezeptorstatus	13
1.6. Therapieformen	14
1.6.1. Operationstechniken	14
1.6.2. Bestrahlungstechniken	17
1.6.3. Chemotherapie und Hormontherapie	19
2. PROBLEMSTELLUNG	20
3. PATIENTENGUT UND METHODIK	21
3.1. Eingangskriterien	21
3.2. Bestrahlungsmethode	22
3.3. Recherchen	25
3.4. Statistik	26
3.5. Patientengut	29
3.5.1. Gesamtkollektiv	29
3.5.1.1. Operationsmethode	29
3.5.1.2. Durchschnittsalter	30
3.5.1.3. Altersverteilung	30
3.5.1.4. Verteilung nach der Tumorgröße	31
3.5.1.5. Seitenverteilung	32
3.5.1.6. Lokalisation	32
3.5.1.7. Lymphknotenbefall	33
3.5.1.8. Stadienverteilung nach UICC	35
3.5.2. Teilkollektiv	38
3.5.2.1. Verteilung nach der Tumorgröße	38

3.5.2.2.	Lymphknotenbefall	38
3.5.2.3.	Stadienverteilung nach UICC	40
3.5.2.4.	Menopausenstatus	41
3.5.2.5.	Histologie	42
3.5.2.6.	Bestrahlungstechnik	43
3.5.2.7.	Todesursache	44
3.5.2.8.	Lokalisation	44
4.	ERGEBNISSE	45
4.1.	10-Jahres-Überlebensraten (crude-survival-rates) bezogen auf das Gesamtkollektiv	45
4.1.1.	Gesamtüberlebensrate und Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	45
4.1.2.	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße	48
4.1.3.	Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation	49
4.1.4.	Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC	51
4.1.5.	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter	52
4.2.	9-Jahres-Überlebensraten bezogen auf das Teilkollektiv	53
4.2.1.	Crude-survival-rates	53
4.2.1.1.	Gesamtüberlebensrate und Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	53
4.2.1.2.	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße	56
4.2.1.3.	Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation	57
4.2.1.4.	Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC	59
4.2.1.5.	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus und Lymphknotenbefall	60
4.2.1.6.	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation	62
4.2.1.7.	Überlebensraten in Abhängigkeit von der Strahlendosis	63
4.2.2.	Rezidiv-freie Überlebensraten	64

	Seite
4.2.2.1. Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	64
4.2.2.2. Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße	65
4.2.2.3. Rezidiv-freie Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation	66
4.2.2.4. Rezidiv-freie Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC	68
4.2.2.5. Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus	69
4.2.2.6. Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	70
4.2.2.7. Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Strahlendosis	71
4.2.3. Korrigierte Überlebensraten	72
4.2.3.1. Korrigierte Gesamtüberlebensrate und korrigierte Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	72
4.2.3.2. Korrigierte Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße	74
4.2.3.3. Korrigierte Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation	75
4.2.3.4. Korrigierte Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC	77
4.2.3.5. Korrigierte Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus	78
5. DISKUSSION	79
5.1. Vorbemerkung	79
5.2. Studien zur postoperativen Bestrahlung nach radikaler Mastektomie	81
5.3. Studien zur Frage der eingeschränkten Operation bei postoperativer Bestrahlung	86
5.4. Studien zum Rezidiv-freien Überleben	91
5.5. Studien mit korrigierten Überlebensraten	95
5.6. Ergebnisse dieser Untersuchung und vergleichbare Studien	97
6. ZUSAMMENFASSUNG	106
7. LITERATURVERZEICHNIS	110

1.

EINLEITUNG

1.1.

Epidemiologie

Nach der Morbiditätsstatistik ist das Mammacarcinom der häufigste maligne Tumor der Frau in Europa. 22% aller Carcinome bei der Frau sind Mammacarcinome (76). Geographisch bestehen jedoch erhebliche Häufigkeitsunterschiede. Während das Mammacarcinom in den westlichen Ländern hinsichtlich der Häufigkeit von Krebserkrankungen an der Spitze steht, kommt es in Ost- und Südostasien wesentlich seltener vor. In der Bundesrepublik, Frankreich und Italien erkranken 17, in den USA 26, in Japan dagegen weniger als 4 von 100 000 Einwohnern. Der entscheidende Faktor für die außerordentlich niedrige Mammacarcinomrate in Japan scheint die andersartige Ernährung zu sein (26). So begünstigt hoher Fettgehalt in der Nahrung die Entstehung von Mammacarcinomen. Neben Umweltfaktoren spielen vor allem Hormone, familiäre Disposition und ionisierende Strahlen eine entscheidende Rolle in der Tumorentstehung. 98,7% der Mammacarcinome treten bei der Frau, 1,3% bei Männern auf. Ein Altersgipfel liegt zwischen dem 46. und 50. Lebensjahr, ein zweiter zwischen dem 61. und 65. Lebensjahr (75,76). Die Häufigkeit des Mammacarcinoms nimmt ständig zu, auch wenn die Mortalität infolge verbesserter therapeutischer Maßnahmen stagniert oder sogar sinkt.

1.2.

Pathologie

1.2.1.

Histologie

Das Wissen um den histologischen Typ des Mammacarcinoms ist von erheblicher prognostischer Bedeutung.

Um internationale Vergleiche zu ermöglichen, konzipierte die WHO eine Klassifikation der malignen Brustgeschwülste.

Histopathologisch können vier Tumortypen unterschieden werden (48):

- a, die non-invasiven Milchgangscarcinome
- b, die invasiven Milchgangscarcinome
- c, die Sarkome
- d, die Sonderformen

a, die non-invasiven Carcinome sind durch ihr intraductales, intrazystisches bzw. intralobuläres Wachstum ohne Zerstörung und Überschreitung der Basalmembran definiert. Bei den non-invasiven Mammacarcinomen unterscheidet man je nach Entstehungsort zwei Grundtypen:

- das häufigere intraductale Carcinom, wie zum Beispiel das Komedocarcinom
- das seltenere intralobuläre Carcinom, für das der Terminus "Carcinoma lobulare in situ" gebräuchlich ist

Die non-invasiven Carcinome wachsen nicht infiltrierend, metastasieren selten und gehen häufig in ein infiltrierendes Carcinom über. Sie kommen häufig als Ausläufer in der Umgebung von invasiven Carcinomen vor.

b, die invasiven Carcinome haben die Basalmembran der Milchgänge durchbrochen und infiltrieren in das umliegende Bindefettgewebe. Diese Gruppe ist ein Sammeltopf von vielen unterschiedlich differenzierten Tumoren. Sie können nach folgenden Gesichtspunkten eingeteilt werden:

- nach ihrem Entstehungsort
(ductal oder lobulär)
- nach ihrer Differenzierung
(adenomatos, tubulär, cribriform,
gelatinös oder solid)
- nach ihrer Parenchym/Mesenchym-Relation
(medullär, simplex oder szirrhös)

Häufigster Typ ist der unter dem Überbegriff "Szirrhus" zusammengefaßte bindegewebsreiche, fibrosierte Tumor. Rund 80% aller Mammacarcinome sind dieser Gruppe zuzuordnen. Die bindegewebsarmen und viel selteneren Tumoren werden als circumscripte Carcinome bezeichnet. Zu dieser Gruppe gehört das medulläre Carcinom (4%), das mucinöse Carcinom (3%), das papilläre Carcinom (1-2%) und das cribriforme Carcinom (<1%).

- c, die Sarkome der Mamma sind sehr selten. Sie machen rund 1% aller Malignome der Mamma aus. Es entwickeln sich hauptsächlich Fibro- Lipo- und Angiosarkome.
- d, als Sonderformen sind das seltene Plattenepithelcarcinom und der sogenannte Paget-Krebs (2-3%) zu nennen. Dieser breitet sich intraepithelial bis in den Mamillenbereich aus und stellt sich als circummamilläre Rötung dar, die oft als nässendes Ekzem in Erscheinung tritt.



1.2.2.

Grading

Das histologische Grading kann eine gute Hilfe sein, den Grad der Malignität eines Tumors individuell zu erfassen. Nach Scarff und Bloom (72) läßt sich der Malignitätsgrad eines Tumors durch das Ausmaß der Differenzierung, die Kernstruktur und Hyperchromasie und die Mitoserate bestimmen. Bei dieser Methode werden drei Malignitätsgrade, Grad I, II und III unterschieden.

Hultborn und Tornberg (40) dagegen unterscheiden vier Typen von histologischen Tumorformen nach der Häufigkeit ihrer Metastasierung. Obwohl der Malignitätsgrad nicht einheitlich definiert ist, zeigen viele Studien, daß unabhängig von der verwendeten Methode die Lebenserwartung mit zunehmendem Malignitätsgrad sinkt.

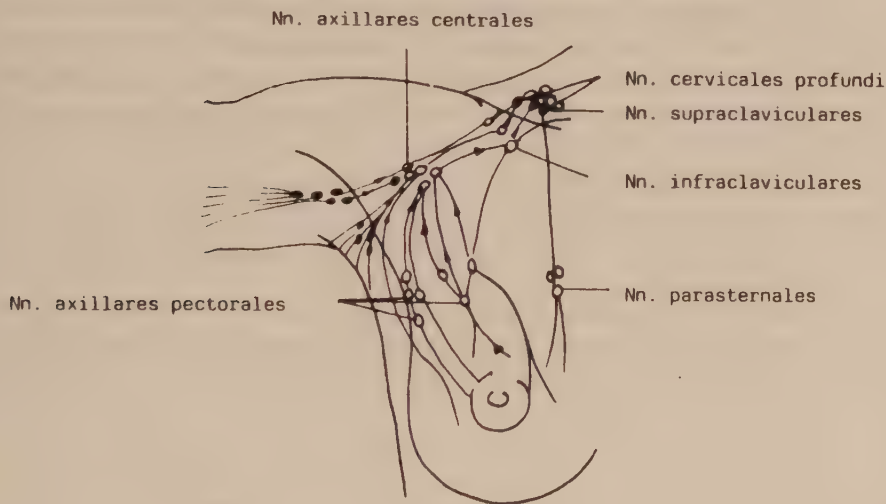
So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Bruce (8) bei Grad I 84%, bei Grad II 79% und bei Grad III 53%.

1.3.

Tumorausbreitung

Die Verschleppung von Tumorzellen in den Körper erfolgt lymphogen und hämatogen.

Wie Abb.1 zeigt, kann die Lymphe drei Wege gehen (25,42,85)



- oberflächliche Lymphknoten
- tiefe Lymphknoten

Abb.1: Lymphabflußbahnen der Mamma nach Waldeyer (85)

a, die axilläre Abflußbahn:

75% der Lymphe fließt über die Nn.lymphatici axillares pectorales in die Nn.lymphatici centrales und schließlich in die Nn.lymphatici infraclaviculares. Letztere kommunizieren mit den Nn.lymphatici supraclaviculares. Von dort

aus wird über mediastinale Lymphbahnen in den Ductus thoracicus drainiert.

b, die intercostale Abflußbahn:

Weniger als 2% der Lymphe fließt über den M. pectoralis durchbohrende Lymphbahnen direkt zu den Nn. lymphatici infraclaviculares und supraclaviculares. Nach medial ziehende Lymphgefäße gelangen parasternal durch die Brustwand zu den Nn. lymphatici parasternales. Diese stehen mit den parasternalen Lymphknoten der Gegenseite und mit den Nn. lymphatici supraclaviculares in direkter Verbindung.

c, die intermusculäre Abflußbahn:

Der Rest der Lymphe gelangt über die Nn. lymphatici interpectoriales, die zwischen den beiden Pectoralismuskeln liegen, in die axillären Lymphknoten.

Anhand der besonderen Anatomie der Lymphabflußbahnen lassen sich mehrere interessante Beobachtungen bezüglich der Tumorausbreitung machen.

Primäre Stationen der Metastasierung sind die Axillarregion und der Mammaria-Interna-Strang. Die meiste Lymphe fließt über die Axillarregion. Hier sind die Lymphknotenmetastasen am ehesten zu erwarten. Vor allem lateral gelegene Tumoren metastasieren bevorzugt in die axillären Lymphknoten. Von den axillären und parasternalen Lymphknoten aus gelangt die Lymphe in die supraclaviculären Lymphknoten. Diese stehen in Verbindung mit dem Venensystem, so daß im Anschluß Fernmetastasen zu erwarten sind.

In mehreren Studien konnte beobachtet werden, daß die Größe und die Lage des Primärtumors das Ausmaß des regionären Lymphknotenbefalls bestimmen. So fanden sich bei großen Tumoren wesentlich mehr axilläre und/oder parasternale Lymphknotenmetastasen als bei kleineren Tumoren (29). Außerdem konnten bei medial gelegenen Tumoren und bei Tumoren mit axillärem Lymphknotenbefall häufiger parasternale Lymphkno-

tenmetastasen nachgewiesen werden (81).

Diese Beobachtung ist nicht unerheblich, da der Mammaria-Interna-Strang chirurgisch schwer zugänglich ist und somit als kritische Region angesehen werden muß. Wenn diese Region nicht ausreichend saniert werden kann, ist mit einer weiteren Ausbreitung über die mediastinalen Lymphknoten zu rechnen. Außerdem ist durch die Verbindung der beiden parasternalen Lymphknotenketten eine Tumorabsiedelung in die kontralaterale Mamma möglich (16,24,54,63).

Neben der lymphogenen Ausbreitung ist vor allem die hämatogene Metastasierung des Mammacarcinoms in entfernte Organe von großer Bedeutung, da sie schließlich und endlich die Lebenserwartung bestimmt. Bevorzugte Organe sind der Häufigkeit nach Knochen, Lunge, Leber und Gehirn. Die hämatogene Metastasierung ist häufig und nicht selten auch schon sehr frühzeitig, das heißt, oft schon vor einer lymphogenen Metastasierung. So wird verständlich, daß auch bei prognostisch günstigem Tumorbefall die reine Lokalbehandlung bei einem Teil der Patientinnen versagt.

1.4.

Tumorklassifikation

Die Vorstellung der kontinuierlichen Tumorausbreitung führte bereits frühzeitig zu Versuchen, die Erkrankung in Stadien einzuteilen (Steinthal 1905 (78)). Im Laufe der Zeit wurden immer wieder neue Tumorklassifikationen konzipiert, wie zum Beispiel die Manchester-Stadien nach Windeyer von 1949 (92), die Columbia-Stadien nach Haagensen von 1977 (30) und das amerikanische TNM-System von 1979. Die aktuelle Fassung der Stadieneinteilung und die heute in der BRD gebräuchlichste Stadieneinteilung ist das internationale TNM-System der UICC von 1979 (80). Es beurteilt den Stand der Erkrankung nach der Größe sowie nach der Lage des Primärtumors in der Brust, nach dem metastatischen Befall der regionären Lymphknoten sowie nach einem eventuell vorliegenden metastatischen Organbefall. Außerdem trennt es streng die klinischen (TNM) von den postoperativ, histopathologisch erhobenen Formulierungen (pTpNM). Obwohl eine einheitliche Stadieneinteilung für die rationale Therapie und für den Vergleich mit anderen Therapieergebnissen unverzichtbar wäre, wird heute immer noch mit unterschiedlichen Klassifikationen gearbeitet.

Im folgenden sind die prätherapeutischen, klinischen Stadien nach UICC mit Text und Bild aufgestellt.

1.

TNM-Klassifikation nach UICC

T - Primärtumor

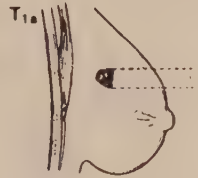
Tis Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ); nicht infiltrierendes intraductales Carcinom oder M.Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor.



T0 Kein Tumor in der Brust nachweisbar.

T1 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2cm oder weniger

T1a Keine Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel

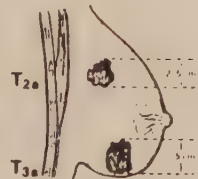


T1b Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel



T2 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2cm, aber unter 5cm.

T2a Keine Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel



T2b Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel



T3 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 5cm

T3a Keine Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel



T3b Fixierung an der darunterliegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel



T4 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haut.

T4a Fixierung an der Brustwand



T4b Mit Armödem, mit Infiltration oder Ulceration der Haut (einschließlich Apfelsinenhaut) oder mit Satelliten-Hautknoten in der gleichen Brust.

T4c Beides



IX Minimalkriterien für die Beurteilung des Primärtumors sind nicht erfüllt

N - Regionäre Lymphknoten

N0 Keine palpablen, homolateralen, axillären Lymphknoten.

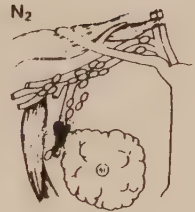
N1 Tastbare, bewegliche, homolaterale, axilläre Lymphknoten

N1a Die Lymphknoten werden als nicht befallen betrachtet.

N1b Die Lymphknoten werden als befallen betrachtet.



N2 Homolaterale, axilläre Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind.



N3 Homolaterale, supra- oder infraclaviculäre Lymphknoten oder ein bestehendes Armödem.



NX Minimalkriterien für die Beurteilung der regionalen Lymphknoten sind nicht erfüllt.

M - Metastasen

M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M1 Fernmetastasen vorhanden, einschließlich tumoröser Hautinfiltrationen außerhalb des Brustdrüsenbereichs.

MX Minimalkriterien für die Beurteilung einer Metastasierung sind nicht erfüllt.

Für die postoperative histo-pathologische Klassifikation pTNM gilt das Entsprechende.

2.

Stadieneinteilung nach UICC

Stadium I	T1a, T1b	N0, N1a	M0
Stadium II	T0, T1a, T1b	N1b	M0
	T2a, T2b	N0, N1a	M0
	T2a, T2b	N1b	M0
Stadium IIIa	T3a, T3b	N0, N1	M0
	T1a,b T2a,b T3a,b	N2	M0
Stadium IIIb	T1a,b T2a,b T3a,b	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.5. Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus gibt an, ob an den Mammatumorzellen Rezeptoren für Oestrogen und/oder Gestagen vorhanden sind oder nicht.

In mehreren Studien konnte nun eine Beziehung zwischen dem Oestrogen- und/oder Progesteronrezeptorenhalt und der Rezidivfreiheit und der Überlebenszeit der am Mammacarcinom erkrankten Patientinnen festgestellt werden. Dabei zeigte sich deutlich, daß Patientinnen mit Oestrogen-Rezeptor-positivem Primärtumor länger rezidivfrei blieben und eine höhere Lebenserwartung hatten als Oestrogen-Rezeptor-negative Patientinnen (6,31). Die gute Prognose der Patientinnen mit positivem Oestrogenrezeptor läßt sich darauf zurückführen, daß die histologisch gut differenzierten Tumoren mit relativ guter Prognose häufiger Oestrogenrezeptoren zeigten (22).

Dagegen sind bei rasch proliferierenden, entdifferenzierten Tumoren kaum Oestrogenrezeptoren nachweisbar.

Über den Progesteronrezeptor als Prognosefaktor beim primären Mammacarcinom liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. Neben der TNM-Klassifikation liefert die routinemäßige Bestimmung des Hormonrezeptorstatus wertvolle Informationen über die Prognose und ist wichtig für die weitere Therapieplanung der Patientinnen mit Mammacarcinom (34,71). So konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß Patientinnen mit Oestrogen-Rezeptor-positivem Tumor wesentlich besser auf eine ablative oder additive Hormontherapie ansprachen als jene mit negativem Oestrogenrezeptor (11).

1.6.

Therapieformen

1.6.1.

Operationstechniken

Für die lokale Primärbehandlung des Mammacarcinoms kommen chirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen in Betracht.

Nach Halsted (32,65) ist die operative Behandlung nur dann erfolgreich, wenn neben dem eigentlichen Tumor auch die abführenden Lymphbahnen und die nachstliegenden Lymphknotenstationen der Mamma mitentfernt werden. Diese Vorstellung legte ein lokal möglichst radikales Vorgehen nahe. Die von Halsted eingeführte klassische radikale Mastektomie umfaßt die Entfernung der Mamma mit den Mm. pectorales major et minor und die Ausraumung des axillaren Fett, Lymph- und Bindegewebes in toto.

Um die Prognose des Mammacarcinoms zu verbessern, ging man dazu über, die radikale Mastektomie nach Halsted zu erweitern (49). Bei den ausgedehnt radikalen und supraradikalen Mastektomien werden zusätzlich parasternale, infraclaviculäre und supraclaviculäre oder auch mediastinale Lymphknoten mitentfernt. Gegen alle Erwartung brachten die supraradikalen Verfahren insgesamt keine Verbesserung der Lebenserwartung (10). Schon in den fünfziger Jahren hatte Mc Whirter die radikalen Operationsmethoden verlassen (90). Er ersetzte die Chirurgie der regionalen Lymphabflußgebiete durch die Strahlentherapie. Er erzielte mit der einfachen Mastektomie, die sich lediglich auf die Entfernung des Brustdrüsenkörpers bis auf die Pectoralisfaszie mitsamt einem axillaren Lymphknotenausläufer, aber ohne Axillausräumung beschränkte, und der postoperativen Bestrahlung dieselben 5-Jahres-Überlebensraten wie die alleinige radikale Mastektomie (91).

Der Weg für die Strahlentherapie und weniger radikale Operationsverfahren war geebnet. Verschiedene Operationstypen wurden durchgeführt. Die erweiterte einfache Mastektomie und die Mastektomie nach Patey nehmen eine Mittelstellung zwischen

einfacher und radikaler Mastektomie ein. Beide Operationsverfahren werden von manchen Chirurgen als modifiziert radikale Mastektomie bezeichnet. Bei der erweitert einfachen Mastektomie wird neben der einfachen Mastektomie noch die Axilla bis zur Vena axillaris ausgeräumt. Nach von Lieven (47) werden bei diesem Eingriff das Brustdrüsengewebe und vom gleichen Zugang aus einzelne verdächtige Lymphknoten mit-entfernt. Herfarth (36) wiederum versteht darunter eine einfache Mastektomie und Ausräumung der gesamten Axilla unter Erhaltung meist beider Mm.pectorales. Die supraclaviculäre Lymphknotengruppe wird belassen.

Durch intensive Strahlentherapie versucht man heute, die Ausdehnung der Operationen weiter einzuschränken (1,68,69,83). Bei der subcutanen Mastektomie wird nur mehr die Brustdrüse ohne Haut und Mamille entfernt. Die Tylektomie geht noch weiter. Bei ihr wird lediglich der suspekte Knoten mit dem darüberliegenden Hautmaterial und einem Sicherheitsabstand von 1-2cm entnommen.

Abb.2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Operationsmethoden.

Die Meinungen über die Radikalität des Eingriffes gehen heutzutage immer noch auseinander. So empfahl Günther (27) am Klinikum Großhadern der Universität München noch 1982, an der modifiziert radikalen Mastektomie als Standardtherapie des Mammacarcinoms im Stadium I und II nach UICC festzuhalten, während zum Beispiel Koster (44) am Universitätsklinikum Essen auf die guten Ergebnisse der brusterhaltenden Operation mit postoperativer Bestrahlung hinweist.

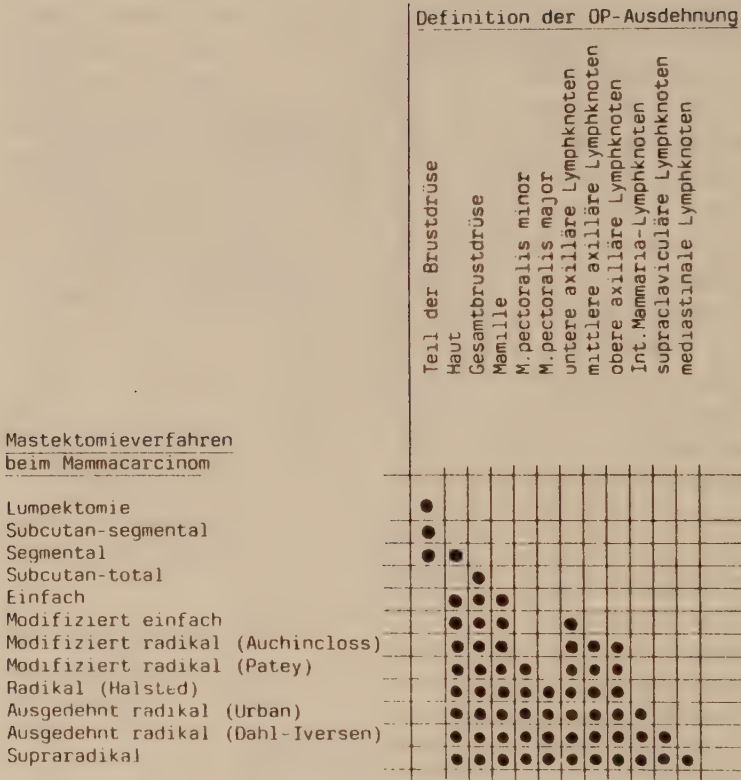


Abb.2: Mastektomieverfahren bezüglich ihrer Operationsausdehnung nach Herfarth (36)

1.6.2.

Bestrahlungstechniken

Bei der Strahlentherapie des Mammacarcinoms kommen verschiedene Strahlenquellen zum Einsatz.

Die konventionelle Röntgenbestrahlung sollte heute nicht mehr eingesetzt werden (3,57,67,74). Sie wurde von Strahlen mit höherer Energie verdrängt. Es sind dies die Cobalt-60-Gammastrahlen, die ultraharten Röntgenstrahlen und die Elektronenstrahlen im Megavoltbereich. Allgemein wird dabei meist eine Dosis von 45-50 Gy verabreicht (23). Dazu werden beispielsweise über einen Zeitraum von 5 Wochen täglich 2 Gy eingestrahlt.

Bei der Bestrahlung des Mammacarcinoms werden die Lymphknotenengebiete und die Thoraxwand getrennt bestrahlt. Für die Spitze der Achselhöhle und die supraclaviculären Lymphknoten wird die Bestrahlung über ein (anterior) oder zwei (anterior und posterior) Felder verabreicht. Bei der Bestrahlung der Thoraxwand besteht das Problem der Lungenbelastung (12). Um möglichst wenig Lungengewebe im Bestrahlungsfeld zu haben, wird tangential bestrahlt. Eine Möglichkeit hierzu sind zwei opponierende Felder, eine andere ist die tangential-Bewegungsbestrahlung (45).

Die parasternalen Lymphknoten können dabei entweder von den tangentialen Feldern miterfaßt werden oder sie werden über ein weiteres Stehfeld direkt bestrahlt. Die Energie der Cobalt-60-Gammastrahlung von 1,33 MeV bewirkt, daß die Dosis an der Hautoberfläche etwa 50% geringer ist als in 0,5 cm Gewebetiefe. Für die Lymphknoten in etwa 3 cm Tiefe kann noch eine suffiziente Herddosis erreicht werden, ohne daß die Haut allzu großen Schaden nimmt.

Für das parasternale Stehfeld wird oft auch die Elektronenstrahlung eingesetzt. Sie hat den Vorteil, daß die Tiefendosis in größerer Tiefe gering ist, und daß dadurch die Bestrahlung des Mediastinums, der Wirbelsäule und des Rückenmarks vermieden wird.

Abb.3 stellt die relative Tiefendosis von verschiedenen Strahlenarten dar (73).

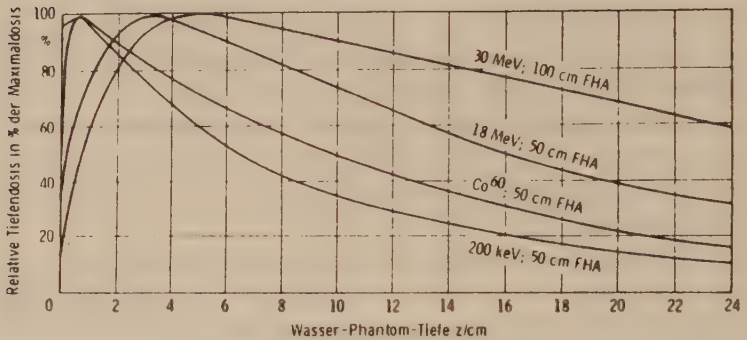


Abb.3: Relative Tiefendosis von Röntgenstrahlen verschiedener Grenzenergie in Wasser, Felddurchmesser 10 cm (73)

Auf die vielen verschiedenen Applikationsarten soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Auf die Bestrahlungstechnik an der Radiologischen Klinik der LMU München wird im Kapitel 3.2. ausführlicher eingegangen.

1.6.3. Chemotherapie und Hormontherapie

Chemo- und/oder Hormontherapie werden heutzutage zur Remission von bereits gesetzten Fernmetastasen und als adjuvante Therapie eingesetzt.

Unter einer adjuvanten Chemo- und/oder Hormontherapie versteht man die systemische Behandlung im Anschluß an die lokale Sanierung, ohne daß Anhaltspunkte für eine Metastasierung vorliegen (77). Sie verfolgt das Ziel, im Frühstadium okkulte Metastasen zu eliminieren, und sowohl Rezidiven, als auch einer Generalisation des Tumors vorzubeugen (88).

Zu einer derartigen Behandlung stehen hormonelle und zytostatische Maßnahmen zur Verfügung. Bei der hormonellen Therapie werden entweder Hormone hinzugefügt (Gestagene, Androgene und Kortikoide) oder indirekt entzogen (Antioestrogene und Kastration). Bei der zytostatischen Therapie werden meist Zytostatikakombinationen, wie zum Beispiel das Cooper-Schema, das CMF-Schema und das VAC-Schema, verwendet.

Zahlreiche Studien über Resultate der adjuvanten Chemo- und Hormontherapie sowie kombinierter Therapien sind in den letzten Jahren veröffentlicht worden (4,5,7,9,13,21,43,52,64,70,82). Es ist ein heftiger Streit zwischen den Anhängern der verschiedensten Therapien entfacht. Derzeit ist es noch zu früh, gesicherte Aussagen über den Platz der adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der Gesamtbehandlung zu machen, da die längsten Studien erst einige Jahre dauern, und sich eventuelle Nebenwirkungen erst später manifestieren können. Fest steht lediglich, daß ein Erfolg nur bei Patientinnen mit einem bestimmten Risikomuster zu erwarten ist (55,61,88).

2.

PROBLEMSTELLUNG

Von den Krebstodesfällen bei der Frau entfallen etwa 15-20% auf das Mammacarcinom (75). Etwa 5-6% aller Frauen in Europa erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Mammacarcinom (67). Wegen der Häufigkeit und des teilweise geringen Alters der Patientinnen stellt das Mammacarcinom eine besondere Herausforderung an die Medizin dar. Immer wieder werden neue Richtlinien für die Therapie des Mammacarcinoms erarbeitet.

An der Radiologischen Klinik der LMU München wird die postoperative Strahlentherapie als eine mögliche adjuvante Therapieform durchgeführt.

Diese Arbeit hat das Ziel, die Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie an der Radiologischen Klinik der LMU München aufzuzeigen und die Stellung der Bestrahlung in der Primärbehandlung des Mammacarcinoms bezüglich der Überlebensraten zu diskutieren.

Sowohl 9-Jahres-crude-survival-rates, korrigierte 9-Jahres-Überlebensraten, 9-Jahres-Rezidiv-freie Überlebensraten, als auch 10-Jahres-crude-survival-rates sollen den an anderen Kliniken erzielten Ergebnissen, soweit sie miteinander vergleichbar sind, gegenübergestellt werden.

3.

PATIENTENGUT UND METHODIK

3.1.

Eingangskriterien

Im Zeitraum von 1968 mit 1979 wurden rund 900 Patientinnen und Patienten mit Mammacarcinom an der Radiologischen Klinik der LMU München postoperativ bestrahlt. Von den weiblichen Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammacarcinom fanden nur diejenigen Eingang in diese Studie, die zu Beginn der Bestrahlung keine Fernmetastasen und keine lokale Tumorpersistenz aufwiesen. Außerdem wurden diejenigen Patientinnen ausgeschlossen, deren Bestrahlung vom üblichen Bestrahlungsplan stark abwich. Daher fanden 841 Patientinnen Eingang in diese Studie. Die 841 Patientinnen wurden an rund 20 chirurgischen und gynäkologischen Kliniken im Großraum München operiert. Die am häufigsten ausgeführten Operationsmethoden waren die radikale Mastektomie und die modifiziert radikale Mastektomie. Alle 841 Patientinnen wurden postoperativ mit einem Co-60-Gerat nach im folgendem beschriebenen Dosierungsschema nachbestrahlt. Bei den Patientinnen, bei denen eine Tumorprogression sei es in Form eines lokoregionalen Rezidivs oder in Form einer Fernmetastasierung stattfand, wurde eine Nachbehandlung angeschlossen. Dabei wurde je nach Fall eine Nachoperation, eine Nachbestrahlung, eine Hormontherapie oder eine Zytostatikatherapie durchgeführt. Von den 841 Patientinnen, die von 1968-1979 behandelt wurden, konnten 10-Jahres-Überlebensraten bestimmt werden. Von den Patientinnen, 422 an der Zahl, die von 1975-1979 behandelt wurden, konnten zusätzliche Angaben über Menopausenstatus, Histologie des Tumors, Rezidivfreiheit und Todesursache ermittelt werden und bei der Berechnung der Überlebensraten mitverwendet werden. So finden sich in dieser Arbeit 10-Jahres-Überlebensraten, die sich auf das Gesamtkollektiv von 841 Patientinnen beziehen, und 9-Jahres-Überlebensraten, die sich lediglich auf das Teilkollektiv von 422 Patientinnen beziehen.

3.2.

Bestrahlungsmethode

Alle Patientinnen wurden postoperativ mit einem Co-60-Gerät nachbestrahlt. Der Vorteil der Verwendung von Co-60-Gammastrahlung liegt zum einen in der Schonung der Haut bei senkrechtem Strahleneintritt; aufgrund der hohen Energie der Strahlung (1,33 MeV) wird das Dosismaximum erst in 0,5 cm Gewebetiefe erreicht. Zum anderen besitzt die Co-60-Gammastrahlung eine große Durchdringungsfähigkeit, sodaß auch große Gewebedicken ausreichend homogen durchstrahlt werden können. Dies ermöglicht die Bestrahlung der Thoraxwand über tangential Gegenfelder, wodurch außerdem eine ausreichende Lungenschonung erreicht wird. Dabei wird das mediale Feld so angesetzt, daß die parasternale Lymphknotenkette mit im Strahlengang liegt. Die Lymphknoten der Axillenspitze und die Supraclavicularregion werden über ein zusätzliches Stehfeld behandelt.

In Abb.4 ist die Lage der drei Bestrahlungsfelder am Thorax dargestellt.

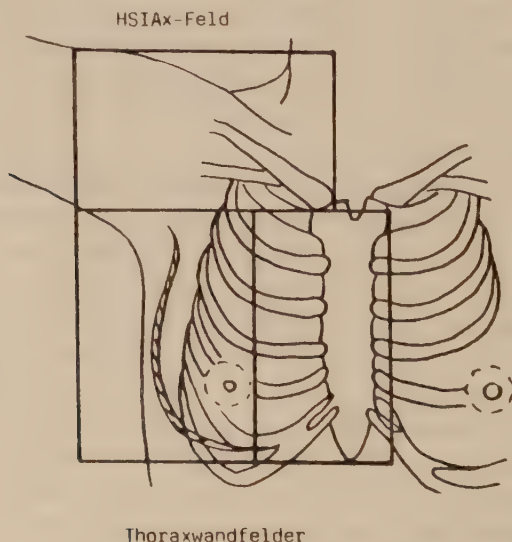


Abb.4: Feldergrenzen für die Bestrahlung

Das Hals-Supra-Infraclavicular-Axillarfeld (HSIAx-Feld) umfaßt die Halsregion, die supra- und infraclaviculären Lymphknoten und die Axilla. Die mediale Feldgrenze schließt das Sternoclaviculargelenk ein. Die caudale Feldgrenze wird so eingestellt, daß die Axillaspitze in jedem Fall voll im Feld liegt. Das Nutzstrahlbündel ist um 10° nach außen gekippt. Die beiden Thoraxfelder decken die Brustwand und die ipsilateralen retrosternalen Lymphknoten ab. Das mediale Tangentialfeld setzt 4-9 cm jenseits der Mittellinie an. Das laterale Tangentialfeld setzt an der hinteren Axillarlinie an. Cranial schließen die Felder an das HSIAx-Feld an, caudal reichen sie bis über die Höhe der Umschlagfalte der gegenseitigen Mamma hinaus. Die Zentralstrahlen der beiden Thoraxfelder bilden einen Winkel von 185° bzw. 175° .

Nach Möglichkeit wurde innerhalb von 4 Wochen nach der Operation mit der Bestrahlung begonnen.

Insgesamt wurden auf die Felder üblicherweise folgende Dosen appliziert (Tab.1):

	Einzel dosis	Gesamtdosis	Fraktionierung
HSIAx-Feld	3,0 Gy MD	48 Gy MD	taglich (5x in der Woche)
Thoraxfelder	4,0 Gy MD	40 Gy MD	alternierend jeden 2. Tag

Tab.1: Dosierungsschema

Die bei dieser Bestrahlungstechnik im Thorax auftretende Dosisverteilung ist anhand eines Beispiels in Abb.5 dargestellt.

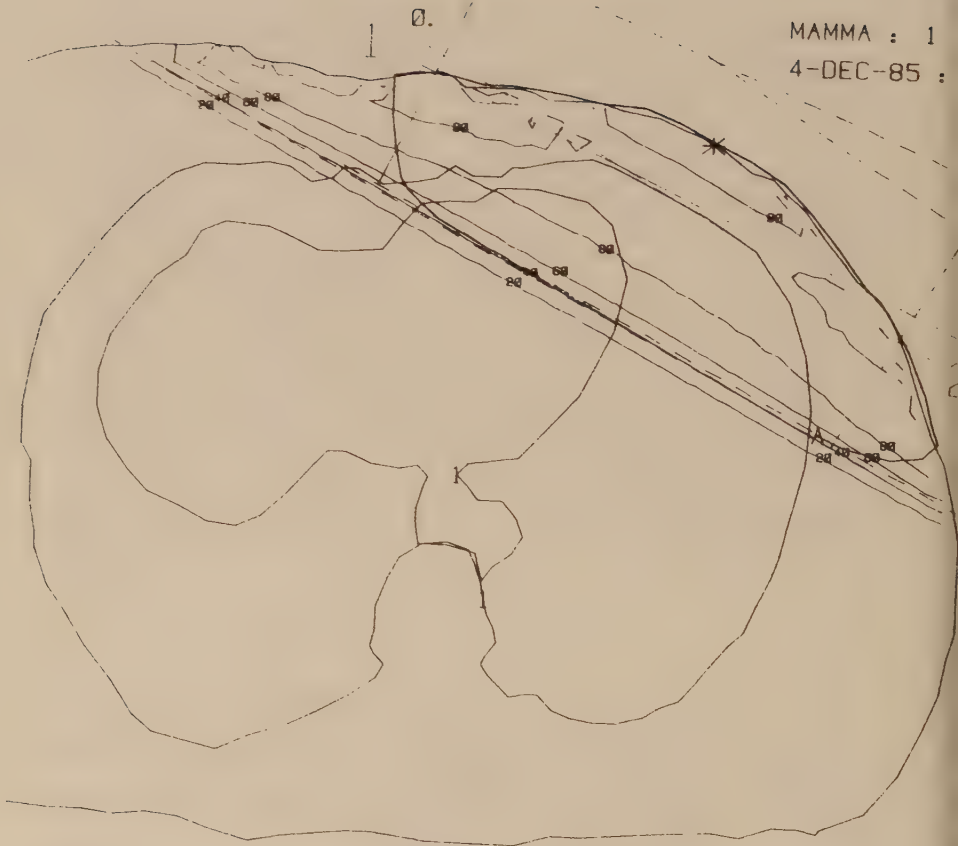


Abb.5: Dosisverteilung bei Bestrahlung zweier opponierender tangentialer Thoraxwandfelder, Co-60-Gammastrahlung (Bestrahlungsplanungsrechner Evados, Firma Siemens)

3.3.

Recherchen

In dieser Studie wurden 841 Patientinnen mit Mammacarcinom retrospektiv nachbeobachtet. Allgemeine und spezielle Angaben über den Krankheitsverlauf der Patientinnen konnten aus Krankengeschichten erhalten werden. Das Staging und damit die Stadieneinteilung der Tumoren erfolgte bei dieser Untersuchung mit Hilfe der Operations- und des histopathologischen Berichts. Da in der Regel die Achsellymphknoten ausgeräumt wurden, handelt es sich somit meist um die pI und pN Klassifikation nach UICC. Da die Zahl der untersuchten Achsellymphknoten in manchen Fällen nicht genau bekannt war, und somit die Qualität des histopathologischen Stagings nicht beurteilt werden konnte, wurde die TNM-Klassifikation der pTNM-Klassifikation vorgezogen, wie dies auch in den meisten prospektiven und retrospektiven Studien gehandhabt wird. Die Operationsmethode wurde, falls vorhanden, mit Hilfe des Operationsberichts festgestellt. Der Menopausenstatus wurde anamnestisch erhoben. Leider war es nicht möglich, eventuell interessante Angaben, wie zum Beispiel bezüglich des histologischen Gratings oder des Hormonrezeptorstatus, für ein hinreichend großes Kollektiv zu erhalten, da diese Daten zum Zeitpunkt der Primärtherapie nicht dokumentiert waren. Die Angaben über den Verbleib der Patientinnen konnten teilweise aus den Krankenakten der Klinik, vor allem jedoch mit Hilfe der Hausärzte, der Krankenhausärzte und der Einwohnermeldeämter erhalten werden. Bei einem Teil der Patientinnen konnte die Todesursache ermittelt werden. Diese wurde in den meisten Fällen anhand klinischer Angaben, selten anhand eines Obduktionsbefundes bestimmt.

3.4.

Statistik

Von 841 Patientinnen, die von 1968 bis einschließlich 1979 an der Radiologischen Klinik der LMU München nachbestrahlt wurden, wurden in dieser Arbeit Überlebensraten berechnet. Über die Patientinnen, die in den Jahren von 1968-1974 postoperativ bestrahlt wurden, berichtete bereits eine andere Arbeit, die die Patientinnen bis August 1980 nachverfolgte (53). Diese Patientinnen, 419 an der Zahl, wurden nun weitere 4 Jahre bis zum Stichtag 30.06.1984, beziehungsweise bis zur Vollendung des 10 Jahreszeitraums, nachbeobachtet. Zusätzlich wurden 422 Patientinnen, die von 1975-1979 behandelt wurden, neu in diese Untersuchung aufgenommen und ebenfalls bis einschließlich Juni 1984 nachverfolgt. Zusammen ergab sich nun ein Gesamtkollektiv von 841 Patientinnen. Etwa 50% der Patientinnen des Gesamtkollektivs konnten somit vom Zeitpunkt der Operation ab volle 10 Jahre nachbeobachtet werden. Bei den restlichen 50% der Fälle lag die Operation am Stichtag erst 5-9 Jahre zurück. In den wenigen Fällen, in denen am 30.06.1984 noch keine 5 Jahre seit der Operation vergangen waren, wurde die Nachbeobachtungszeit noch über den 30.06.1984 hinaus bis zur Vollendung des 5-Jahreszeitraums fortgeführt.

Leider fehlen für die Patientinnen, die von 1968-1974 behandelt wurden, nähere Angaben über Menopausenstatus, Histologie, Todesursache und Rezidivfreiheit. Somit beziehen sich einige Darstellungen in dieser Arbeit nur auf das Patientinnenteilkollektiv, das von 1975-1979 postoperativ nachbestrahlt wurde. Von diesem Teilkollektiv konnten neben 9-Jahres-Überlebensraten nun auch 9-Jahres-Rezidivfreie-Überlebensraten und 9-Jahres-Überlebensraten, die die Todesursache berücksichtigen, sogenannte zensierte oder korrigierte Überlebensraten, berechnet werden. Bei der Berechnung der zensierten Überlebensraten wurden nur die verstorbenen Patientinnen berücksichtigt, die tatsächlich am Tumor verstorben sind, beziehungsweise die Patientinnen, bei denen die Todesursache nicht eindeutig geklärt werden konnte. Letztere wurden ebenfalls miteinbezogen, da davon ausgegangen werden muß, daß

auch sie am Tumor verstorben sind. So finden sich in dieser Untersuchung sowohl 10-Jahres-Überlebensraten für das Gesamtkollektiv von 841 Patientinnen, als auch 9-Jahres-Überlebensraten für das Teilkollektiv von 422 Patientinnen. Wenn die Überlebensraten nicht näher beschrieben werden, handelt es sich dabei durchgehend um sogenannte crude survival rates, das heißt, daß alle verstorbenen Patientinnen miteinbezogen sind, unabhängig davon, ob sie nun am Tumor verstorben sind oder nicht. Die meisten prospektiven und retrospektiven Studien berechnen solche crude survival rates.

Von den 419 Patientinnen, die von 1968-1974 nachbestrahlt wurden, konnten 29 Fälle nicht aufgeklärt werden, die Aufklärungsquote bezüglich des Überlebens betrug somit 93%. Bei den 422 Patientinnen, die von 1975-1979 behandelt wurden, konnten bezüglich des Überlebens 97,2% der Fälle vollständig aufgeklärt werden und bezüglich des Rezidivfreien Überlebens 92,8%. Insgesamt ergibt sich nun für das Gesamtkollektiv von 841 Patientinnen, bei 41 verschollenen Patientinnen, eine Aufklärungsquote bezüglich des Überlebens von 95,1%.

Für die Gesamtheit beider Kollektive wurden kumulative Überlebensraten berechnet. Alle Überlebenskurven wurden nach der Methode von Cutler-Ederer (15) bestimmt; das bedeutet, daß die verschollenen Patientinnen, genauso wie diejenigen, die am Stichtag noch lebten, für das Zeitintervall, in dem sie ausschieden, als "halbe Fälle unter Risiko" eingerechnet wurden. Dieses Verfahren ermöglicht eine maximale Ausnutzung der vorhandenen Information. Allerdings bedeutet dies auch, daß sich die 9- beziehungsweise 10-Jahres-Überlebenszeit nicht auf die gleiche Fallzahl bezieht wie die Überlebensraten zu einem früheren Zeitpunkt. Zur Auswertung meiner Daten wurde mir damals 1984 das für Nicht-Informatiker gut zu handhabende Savod-Q-Programm empfohlen. Leider können mit diesem Programm keine Signifikanzen berechnet werden. Eine Möglichkeit Signifikanzen zu berechnen, wäre der Logrank-Test von Mantel-Haenszel gewesen. Die Voraussetzungen für diesen Test sind aber genaue Daten und Angaben. Von den einzelnen Kliniken wurde jeweils nur ein Teil der Patientinnen zur Nachbestrahlung an die

Radiologischen Klinik der LMU München überwiesen. Es handelt sich somit nicht um ein repräsentatives Teilkollektiv. Außerdem muß angesichts der Vielzahl verschiedener Operateure und Pathologen die Vergleichbarkeit der Angaben kritisch betrachtet werden. Daher sollte bei unsicheren Angaben auf analytische Angaben zugunsten beschreibender Verfahren verzichtet werden. Obwohl in dieser Arbeit keine Signifikanzberechnungen angestellt wurden, lassen sich anhand des Kurvenverlaufs durchaus Signifikanzen erahnen.

3.5.

Patientengut

Es folgt nun in Text und Bild die Beschreibung des untersuchten Patientenguts, sowohl des Gesamtkollektivs als auch des Teilkollektivs.

3.5.1.

Gesamtkollektiv

3.5.1.1.

Operationsmethode

Die 841 Patientinnen wurden an rund 20 chirurgischen und gynäkologischen Kliniken im Großraum München operiert und anschließend an der Radiologischen Klinik der LMU München nachbestrahlt. Obwohl die Angaben zur Operationsmethode bei den Patientinnen, die von 1968-1974 behandelt wurden, für eine genaue Statistik zu unvollständig sind, kann man sicher sagen, daß die bis 1975 am häufigsten durchgeführte Operation die klassische, radikale Mastektomie nach Rotter und Halsted war. Ab 1976 löste die modifiziert radikale Mastektomie die radikale Mastektomie ab. So erhielten von den 422 Patientinnen, die von 1975-1979 behandelt wurden, 72,7% eine modifiziert radikale Mastektomie. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.

Operationstechnik	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
radikale Mastektomie	7,8%	33
modifiziert radikale M.	72,7%	307
erweitert einfache M., einfache M., Lobektomie, Tumorexzision	13,8%	58
unbekannt	5,7%	24

Tab.2: Verteilung der Operationsmethode im Teilkollektiv (n=422)

3.5.1.2.

Durchschnittsalter

Der Mittelwert der Altersverteilung betrug zum Zeitpunkt der Operation 56 Jahre.

3.5.1.3.

Altersverteilung

Die jüngste Patientin war 25 Jahre alt, die älteste Patientin 91 Jahre. Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs zeigt zwei Gipfel (siehe Abbildung 6). Den ersten Gipfel bildet die Altersklasse der 45-49-Jährigen. Dieser Altersklasse gehörten 13,3% aller Patientinnen an; den zweiten Gipfel bildet die Altersklasse der 60-64-Jährigen mit einem Anteil von 16,2% am Gesamtkollektiv.

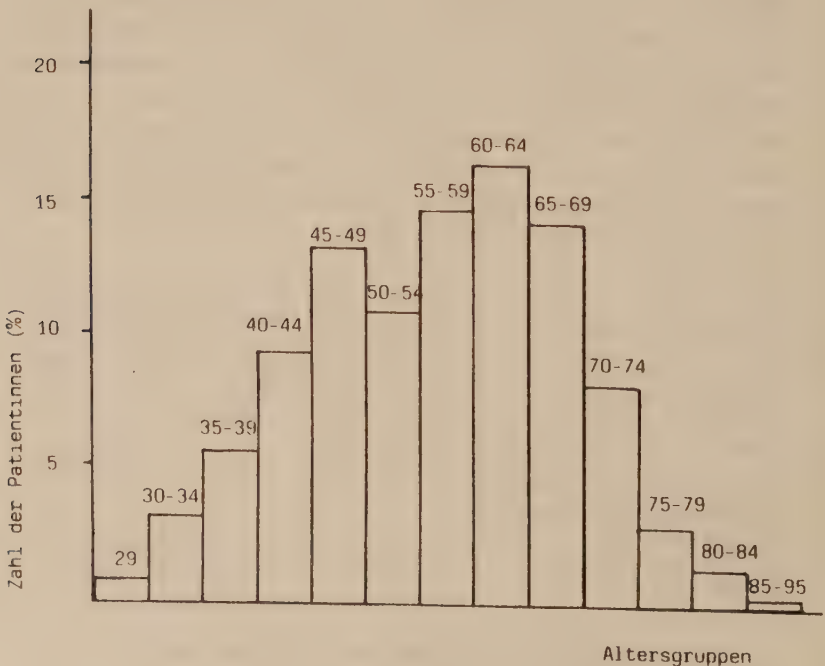


Abb.6: Altersverteilung des Gesamtpatientinnenkollektivs (n=841)

Ordnet man die Patientinnen drei beliebigen Altersklassen zu, so ergibt sich die Verteilung, wie sie in Tabelle 3 ersichtlich ist.

Altersklassen	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
bis 49 Jahre	32,1%	270
50-64 Jahre	41,6%	350
65-100 Jahre	26,3%	221

Tab.3: Altersklassenverteilung des Gesamtpatientinnenkollektivs (n=841)

3.5.1.4. Verteilung nach der Tumorgroße

Wie in Abbildung 7 zu sehen ist, fand sich bei der Mehrzahl der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation ein bereits mehr als 2 cm großer Tumor.

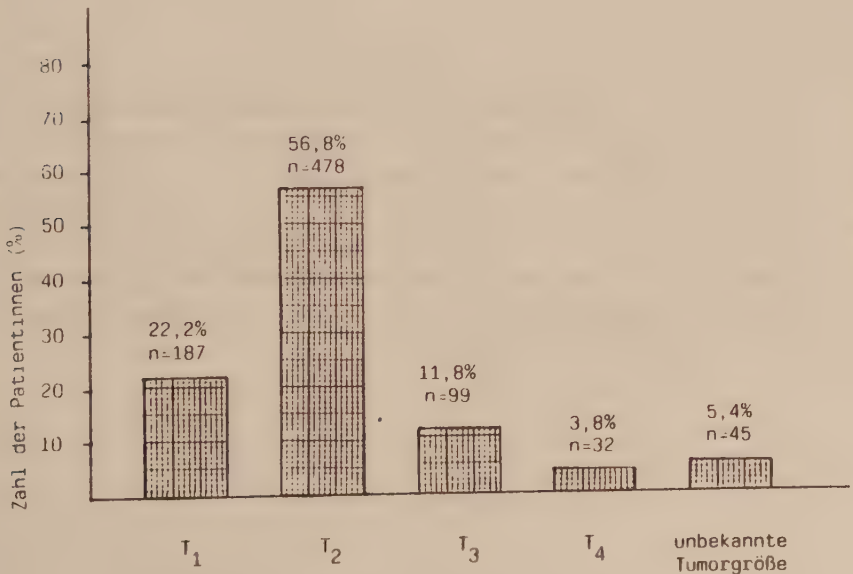


Abb 7: Patientinnenverteilung (n=841) nach der Tumorgroße

3.5.1.5.

Seitenverteilung

Tabelle 4 zeigt, daß das Mammacarcinom etwas häufiger auf der linken Seite lokalisiert war, als auf der rechten Seite. Doppelseitiger, gleichzeitiger Befall fand sich bei 0,7% der Fälle. Im Laufe der Zeit entwickelte sich bei 5,6% aller Fälle ein Carcinom der anderen Brust.

Lokalisation des Tumors	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
rechts	47,7%	401
links	51,4%	432
initial beidseits	0,7%	6
unbekannt	0,2%	2

Tab.4: Seitenverteilung des Gesamtpatientinnenkollektivs (n=841)

3.5.1.6.

Lokalisation

Nur in 504 Fällen (60%) konnte die genaue Tumorlokalisation aus der Krankenakte entnommen werden. Bei 228 Patientinnen war die Quadrantenlokalisation des Tumors bekannt. Dabei zeigte sich, wie in Abbildung 8 ersichtlich ist, eine Bevorzugung des oberen äußeren Quadranten. Bei 276 Patientinnen wurde lediglich zwischen lateral und mediozentral gelegenen Tumoren unterschieden. Auch hier zeigte sich, siehe Abbildung 9, ein Überwiegen der lateralen Tumoren.

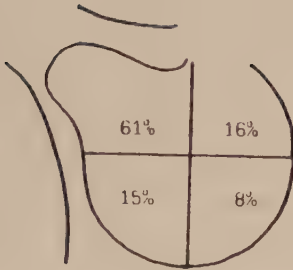


Abb.8: Verteilung der Tumorlokalisation nach Quadranten bei einem Teilkollektiv von 228 Patientinnen

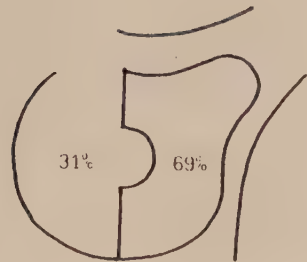


Abb.9: Verteilung der Tumorlokalisation nach lateralem und mediozentralem Sitz (n=276)

3.5.1.7.

Lymphknotenbefall

Tabelle 5 zeigt, daß bei mehr als der Hälfte der Patientinnen vor der Behandlung ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden konnte.

Lymphknotenbefall	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
N ⁻	46,4%	390
N ⁺	51,9%	436
unbekannt	1,7%	15

Tab.5: Verteilung des Lymphknotenbefalls im Gesamtkollektiv (n=841)

Schlüsselt man den positiven Lymphknotenbefall nach N_1 , N_2 , und N_3 auf, so ergibt sich die Verteilung, wie sie in Abbildung 10 dargestellt ist.

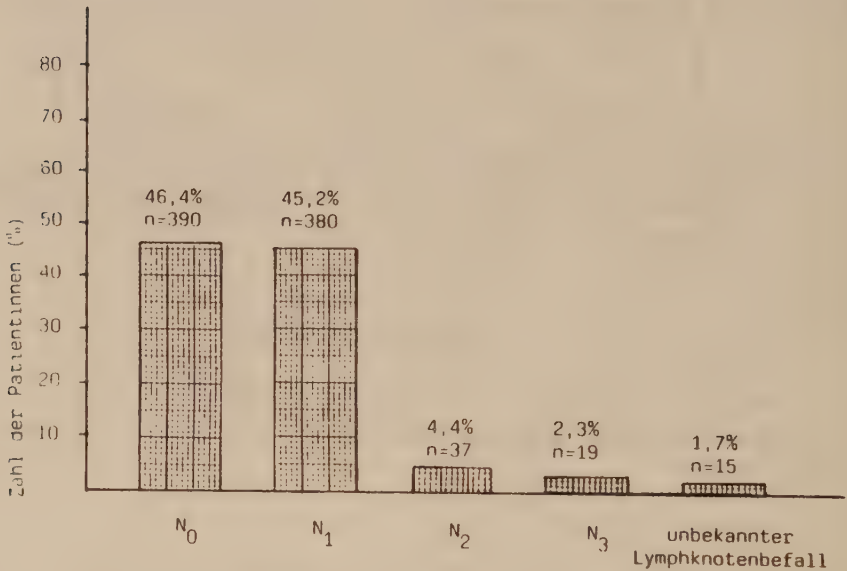


Abb.10: Verteilung des Lymphknotenbefalls im Gesamtkollektiv (n=841)

3.5.1.8. Stadienverteilung nach UICC

Tabelle 6 und Abbildung 11 zeigen die Verteilung der Stadien nach UICC. Dabei wird deutlich, daß sich zum Zeitpunkt der Operation lediglich 15% aller Patientinnen im günstigen Stadium I befanden. Mit 60% war das Stadium II am häufigsten im Gesamtkollektiv vertreten. Abbildungen 12, 13 und 14 geben eine graphische Darstellung der Verteilung der verschiedenen TNM-Kombinationen wieder.

Stadien nach UICC	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
Stadium I	15,2%	128
davon: T_1N_0		128
Stadium II	60,3%	507
davon: T_1N_1		57
T_2N_0		215
T_2N_1		235
Stadium III	19,3%	162
davon: T_1N_{2-3}		2
T_2N_{2-3}		27
T_3N_{0-3}		96
T_4N_{0-3}		31
T_xN_{2-3}		6
unbekannt	5,2%	44

Tab.6: Stadienverteilung nach UICC im gesamten Patientinnenkollektiv (n=841)

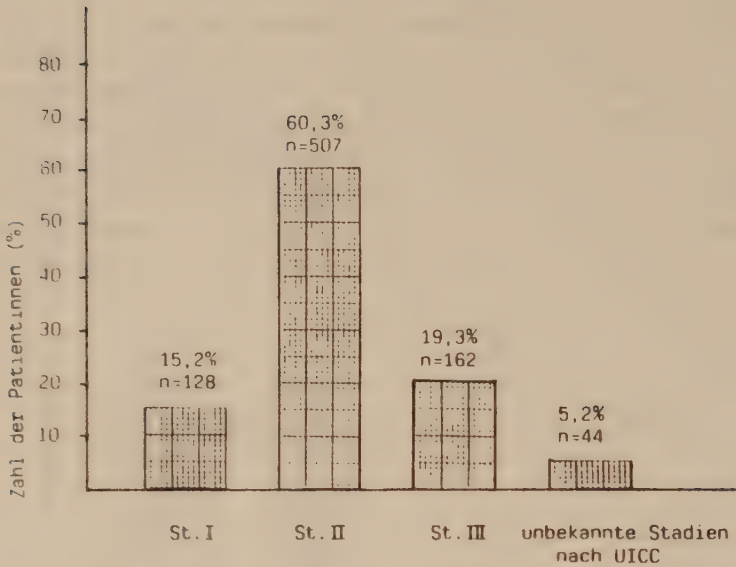


Abb. 11: Stadienverteilung nach UICC im Gesamtkollektiv (n=841)

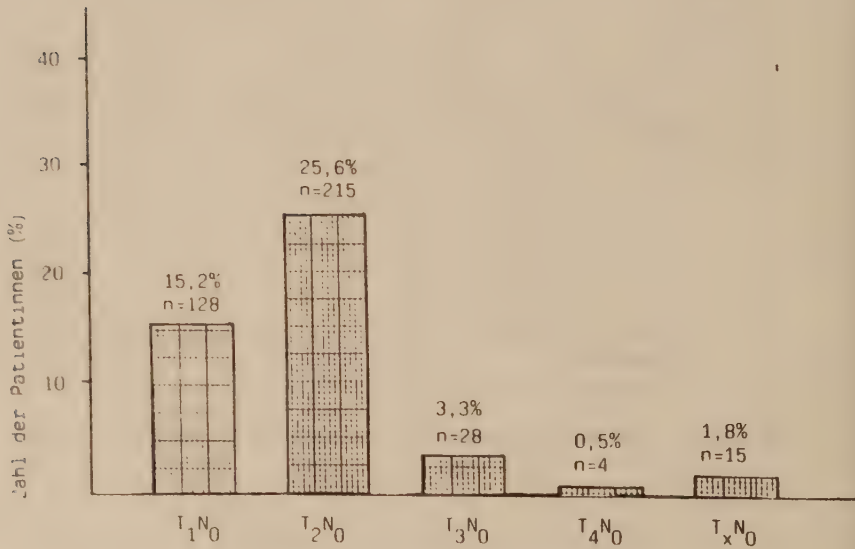


Abb. 12: Verteilung der T₁₋₄N₀-Tumoren im Gesamtkollektiv (n=841)

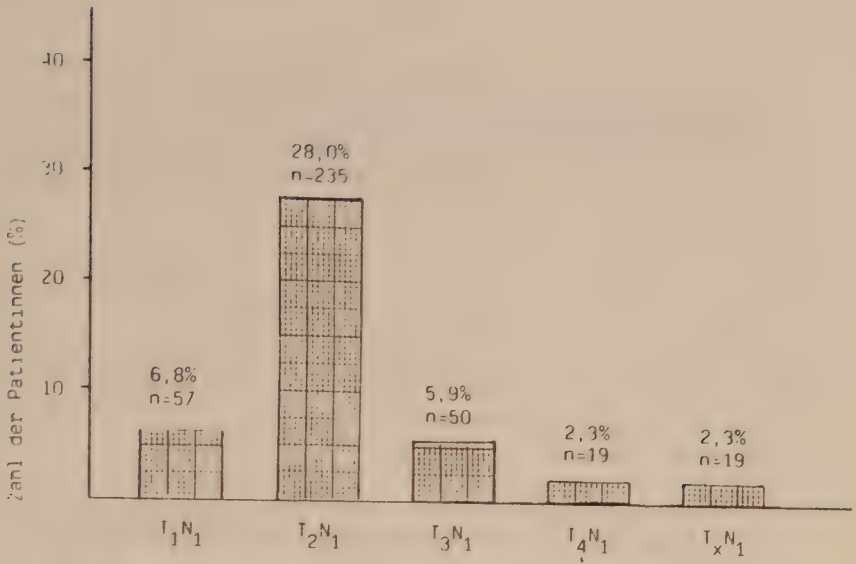


Abb.13: Verteilung der $T_{1-4}N_1$ -Tumoren im Gesamtkollektiv (n=841)

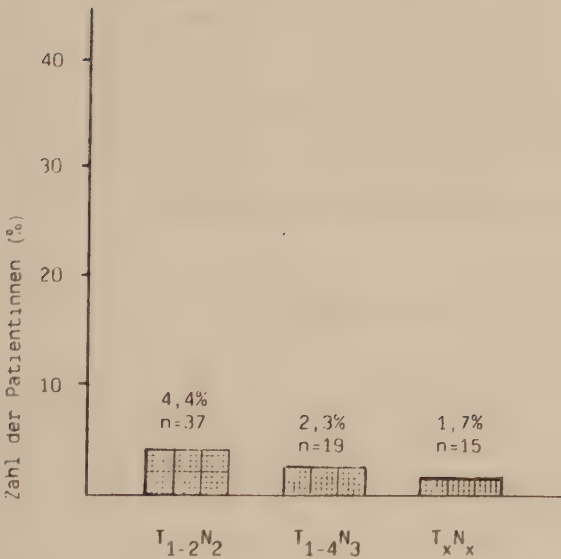


Abb.14: Verteilung der $T_{1-4}N_{2-3}$ -Tumoren im Gesamtkollektiv (n=841)

3.5.2.

Teilkollektiv

Bei 422 Patientinnen, die von 1975-1979 behandelt wurden, konnten retrospektiv der Menopausenstatus, die Histologie des Tumors und die Todesursache bestimmt werden. Im folgenden wird nun die Verteilung in diesem Teilkollektiv dargestellt.

3.5.2.1.

Verteilung nach der TumorgroÙe

Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, fand sich bei der Mehrzahl der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation ein bereits mehr als 2 cm groÙer Tumor.

TumorgroÙe	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
T_1	25,0%	106
T_2	56,4%	238
T_3	10,0%	42
T_4	5,0%	21
unbekannt	3,6%	15

Tab.7: Verteilung nach der TumorgroÙe im Teilkollektiv (n=422)

3.5.2.2.

Lymphknotenbefall

Tabelle 8 zeigt, daÙ lediglich 41,0% der 422 Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation keinen Lymphknotenbefall aufwiesen. Schlüsselt man den positiven Lymphknotenbefall nach N_1 , N_2 , und N_3 auf, so ergibt sich die Verteilung, wie sie in Tabelle 9 ersichtlich ist.

Lymphknotenbefall	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
N^-	41,0%	173
N^+	57,6%	243
unbekannt	1,4%	6

Tab.8: Verteilung des Lymphknotenbefalls im Teilkollektiv (n=422)

Lymphknotenbefall	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
N_0	41,0%	173
N_1	50,8%	214
N_2	4,0%	17
N_3	2,8%	12
unbekannt	1,4%	6

Tab.9: Verteilung des Lymphknotenbefalls im Teilkollektivs (n=422)

3.5.2.3.

Stadienverteilung nach UICC

Tabelle 10 zeigt eine ähnliche Stadienverteilung wie die Stadienverteilung des Gesamtkollektivs. Lediglich 14,9% der 422 Patientinnen befand sich zu Therapiebeginn im günstigen Stadium I nach UICC. Mit 62,8% war das Stadium II am häufigsten im Teilkollektiv vertreten.

Stadien nach UICC	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
Stadium I	14,9%	63
davon: T_1N_0		63
Stadium II	62,8%	265
davon: T_1N_1		43
T_2N_0		88
T_2N_1		134
Stadium III	18,7%	79
davon: T_1N_{2-3}		0
T_2N_{2-3}		15
T_3N_{0-3}		39
T_4N_{0-3}		20
T_xN_{2-3}		5
unbekannt	3,6%	15

Tab.10: Stadienverteilung nach UICC im Teilkollektiv (n=422)

3.5.2.4.

Menopausenstatus

Wie in Abbildung 15 ersichtlich ist, befand sich die Mehrzahl der Patientinnen bereits in der Postmenopause. Den Lymphknotenbefall bezüglich des Menopausenstatus gibt Tabelle 11 wieder. Dabei zeigt sich, daß der Anteil der Lymphknoten-positiven Fälle in der Postmenopause höher war als in der Praemenopause.

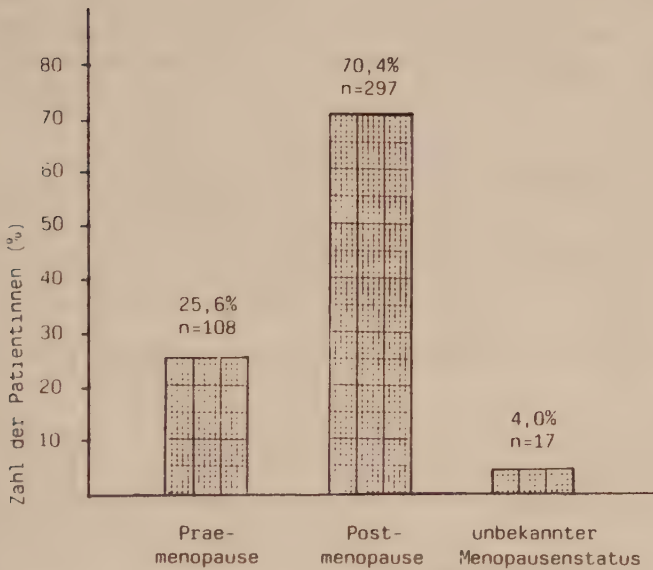


Abb.15: Verteilung des Menopausenstatus im Teilkollektiv (n=422)

Menopausenstatus und Lymphknotenbefall	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
Praemenopause	25,6%	108
davon: N ⁻		53
N ⁺		55
Postmenopause	70,4%	297
davon: N ⁻		112
N ⁺		185
unbekannt	4,0%	17

Tab.11: Verteilung des Lymphknotenbefalls bezüglich des Menopausenstatus im Teilkollektiv (n=422)

3.5.2.5.

Histologie

Tabelle 12 zeigt die Verteilung der histologischen Tumortypen.

Histologie des Tumors	Zahl der Patientinnen %	Fallzahl
intraductales oder intralobuläres nicht invasives Carcinom	1,2%	5
invasives Carcinom (Sziirrhus)	87,9%	371
Sonderformen	5,7%	24
davon: medullär		8
mucinos		12
lobulär		3
sonstiges		1
unbekannt	5,2%	22

Tab.12: Verteilung der Tumortypen im Teilkollektiv (n=422)

3.5.2.6.

Bestrahlungstechnik

Nicht alle Patientinnen des Teilkollektivs erhielten dieselbe Bestrahlung. Allen Privatpatientinnen, insgesamt 64, wurde auf das HSIAX-Feld anstatt der sonst üblichen Dosis von 48 Gy MD eine reduzierte Dosis von 40 Gy MD appliziert. Drei Patientinnen mit initial bilateralem Mammacarcinom erhielten eine abgeänderte Bestrahlung. Dabei wurde zusätzlich zu den Thoraxfeldern ein kleines sternales Stehfeld mit schnellen Elektronen bestrahlt. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Verteilung der unterschiedlichen Strahlendosis im Teilkollektiv.

Bestrahlungsfelder und Strahlendosis	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
Thoraxwand 40 Gy MD HSIAX-Feld 48 Gy MD	84,7%	355
Thoraxwand 40 Gy MD HSIAX-Feld 40 Gy MD	15,3%	64

Tab.13: Verteilung der Strahlendosis im Teilkollektiv (n=422)
(nicht aufgeführt sind die drei Patientinnen mit
initial bilateralem Mammacarcinom)

3.5.2.7.

Todesursache

Wie Tabelle 14 zeigt, sind von den 159 verstorbenen Patientinnen des Teilkollektivs 32 Patientinnen, das entspricht 20%, nicht an ihrem Tumor verstorben. Bei 19 Patientinnen konnte die Todesursache retrospektiv nicht eindeutig geklärt werden.

Todesursache	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
nicht verstorben	59,5%	251
verstorben	37,7%	159
davon tumorabhängig	68,0%	108
tumorunabhängig	20,0%	32
nicht beurteilbar	12,0%	19
unbekannt ob verstorben	2,8%	12

Tab.14: Todesursache

3.5.2.8.

Lokalisation

Bei 35% der Patientinnen des Teilkollektivs konnte die Tumorkomlokalisierung retrospektiv nicht mehr festgestellt werden.

Tumorkomlokalisierung	Zahl der Patientinnen (%)	Fallzahl
lateral	45,0%	190
mediozentral	20,4%	86
unbekannt	34,6%	146

Tab.14a: Verteilung nach der Tumorkomlokalisierung im Teilkollektiv (n=422)

4.

ERGEBNISSE

4.1. 10-Jahres-Überlebensraten (crude-survival-rates)
bezogen auf das Gesamtkollektiv

4.1.1. Gesamtüberlebensrate und Überlebensraten
in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

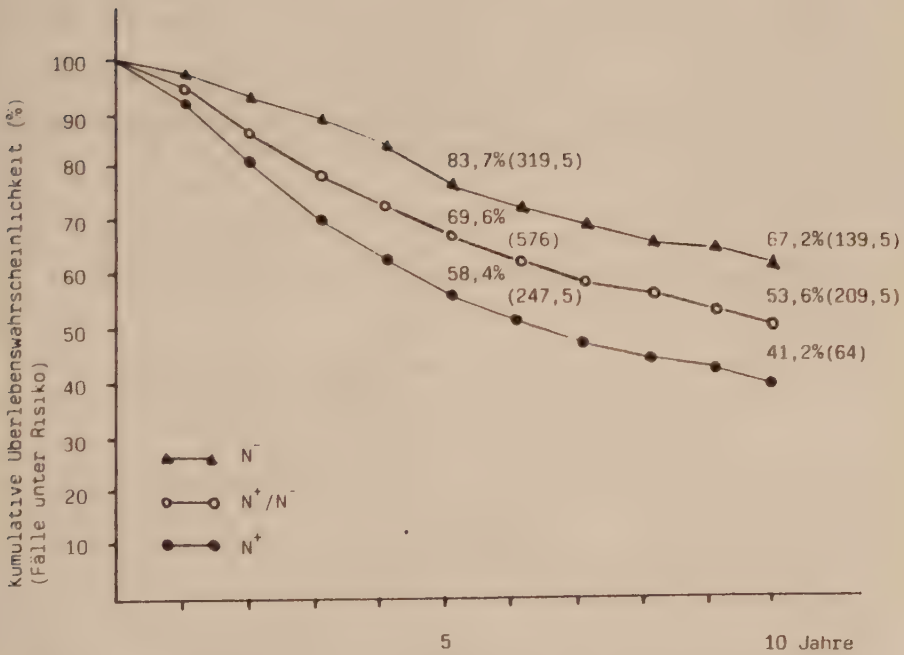


Abb.16: Crude-survival-curves in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall im Gesamtkollektiv (n=841)

Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (Fälle unter Risiko)
N ⁻	390	83,7% (319,5)	67,2% (139,5)
N ⁺ /N ⁻	841	69,6% (576)	53,6% (209,5)
N ⁺	436	58,4% (247,5)	41,2% (64)
N _x	15		

Tab.15: Crude-survival-rates in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 10 Jahren im Gesamtkollektiv (n=841)

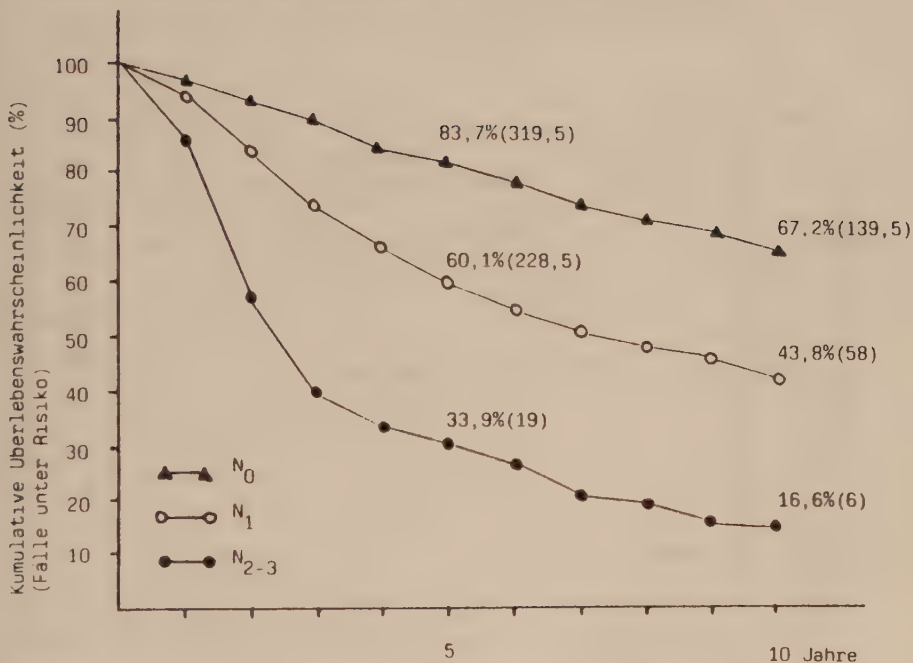


Abb.17: Crude survival-curves in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall im Gesamtkollektiv (n=841)

Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (Fälle unter Risiko)
N_0	390	83,7% (319,5)	67,2% (139,5)
N_1	380	60,1% (228,5)	43,8% (58)
N_{2-3}	56	33,9% (19)	16,6% (6)
N_x	15		

Tab.16: Crude-survival rates in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 10 Jahren im Gesamtkollektiv (n=841)

4.1.2. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

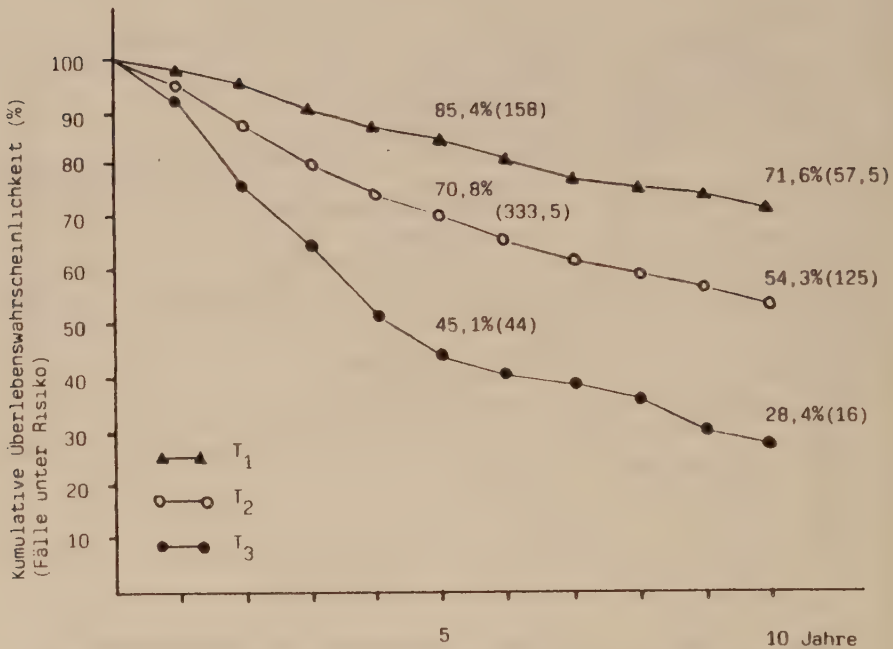


Abb.18: Crude survival-curves in Abhängigkeit von der Tumorgröße im Gesamtkollektiv (n=841). Wegen der kleinen Fallzahl sind die T₄-Tumoren nicht berücksichtigt.

Tumorgröße	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (Fälle unter Risiko)
T ₁	187	85,4% (158)	71,6% (57,5)
T ₂	478	70,8% (333,5)	54,3% (125)
T ₃	99	45,1% (44)	28,4% (16)
T ₄ und T _x	77		

Tab.17: Crude-survival rates in Abhängigkeit von der Tumorgröße nach 5 bzw. 10 Jahren im Gesamtkollektiv (n=841)

4.1.3. Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation

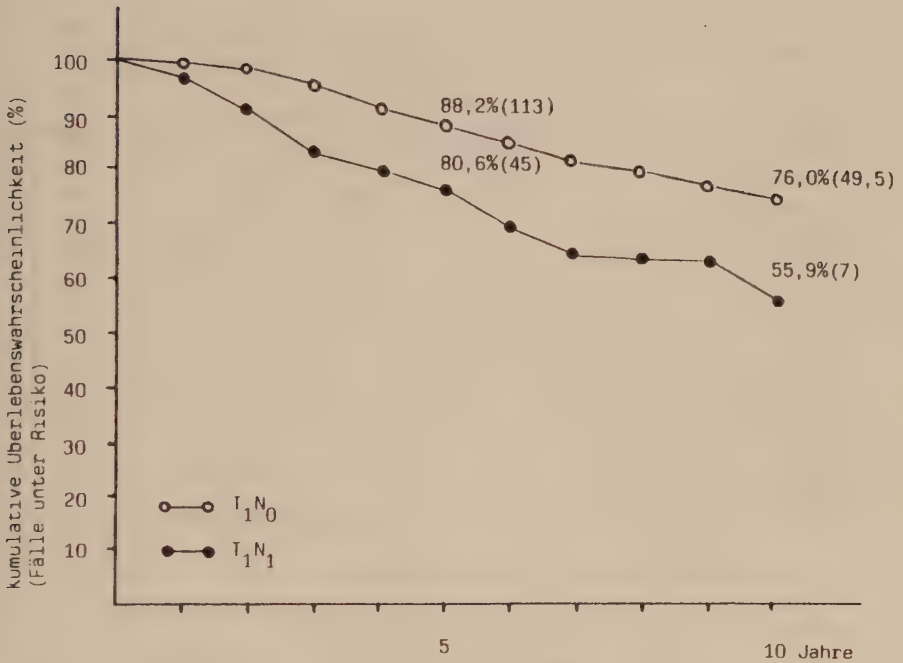


Abb.19: Crude-survival-curves bezüglich der TNM-Klassifikation (T_1N_0/T_1N_1) im Gesamtkollektiv (n=841)

TNM-Stadien	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_1N_0	128	88,2% (113)	76,0% (49,5)
T_1N_1	57	80,6% (45)	55,9% (7)

Tab.18: Crude-survival-rates bezüglich der TNM-Klassifikation (T_1N_0/T_1N_1) nach 5 bzw. 10 Jahren Im Gesamtkollektiv (n=841)

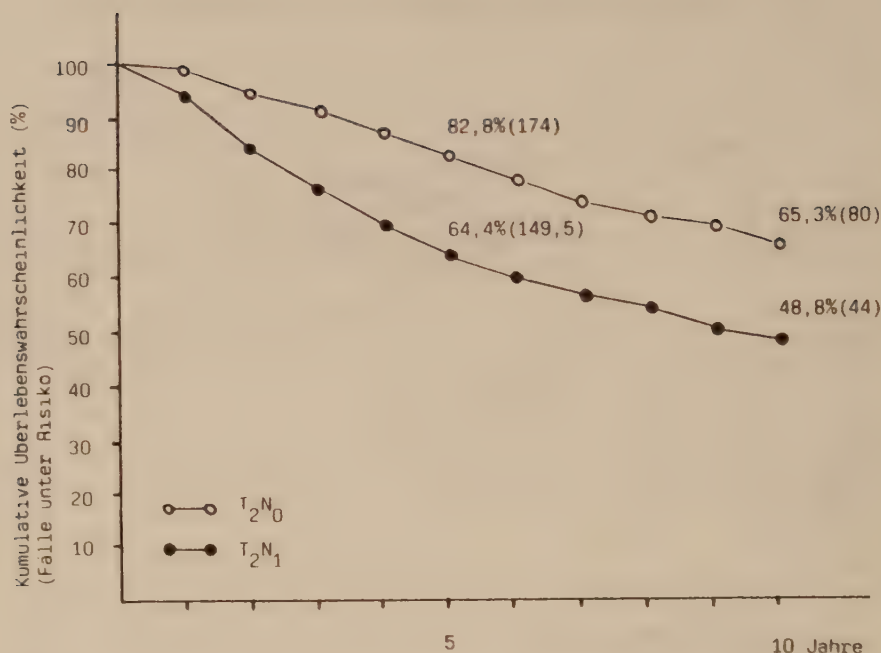


Abb.20: Crude survival curves bezüglich der TNM-Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) im Gesamtkollektiv (n=841)

TNM-Stadien	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_2N_0	215	82,8% (174)	65,3% (80)
T_2N_1	235	64,4% (149,5)	48,8% (44)

Tab.19: Crude survival-rates bezüglich der TNM-Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) nach 5 bzw. 10 Jahren im Gesamtkollektiv (n=841)

4.1.4. Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC

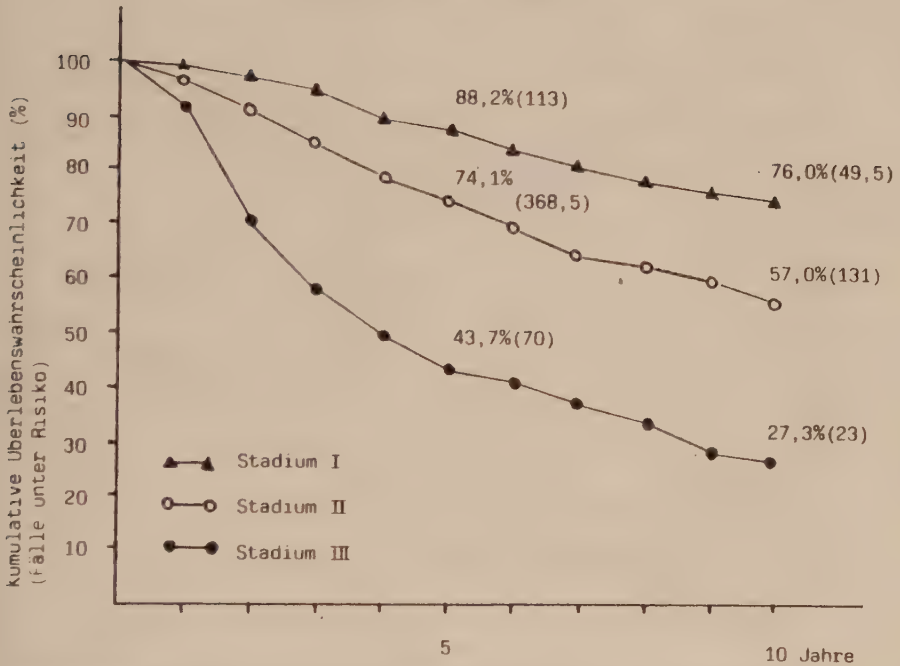


Abb.21: Crude-survival-curves bezüglich der Stadien nach UICC im Gesamtkollektiv (n=841)

Stadien nach UICC	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (Fälle unter Risiko)
Stadium I	128	88,2% (113)	76,0% (49,5)
Stadium II	507	74,1% (368,5)	57,0% (131)
Stadium III	162	43,7% (70)	27,3% (23)
Stadium _x	44		

Tab.20: Crude-survival-rates bezüglich der Stadien nach UICC nach 5 bzw. 10 Jahren im Gesamtkollektiv (n=841)

4.1.5. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

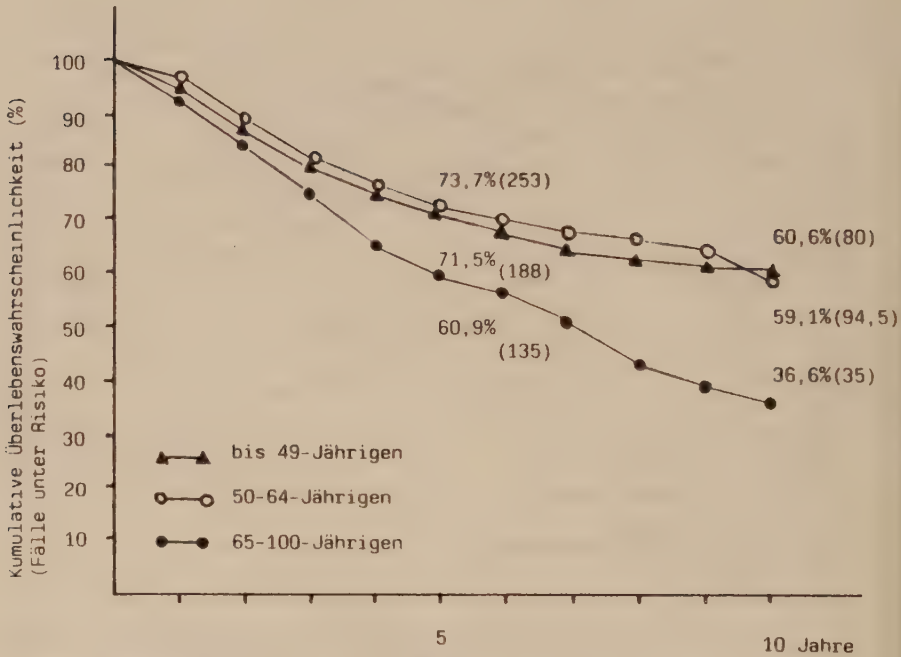


Abb.22: Crude-survival-curves in Abhängigkeit von drei beliebig gewählten Altersklassen im Gesamtkollektiv (n=841)

Altersklassen	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren (Fälle unter Risiko)
bis 49 Jahre	270	71,5% (188)	60,6% (80)
50-64 Jahre	350	73,7% (253)	59,1% (94,5)
65-100 Jahre	221	60,9% (135)	36,6% (35)

Tab.21: Crude-survival-rates in Abhängigkeit von drei beliebig gewählten Altersklassen nach 5 bzw. 10 Jahren im Gesamtkollektiv (n=841)

4.2.

9-Jahres-Überlebensraten
bezogen auf das Teilkollektiv

4.2.1.

Crude-survival-rates

4.2.1.1.

Gesamtüberlebensrate und Überlebensraten
in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

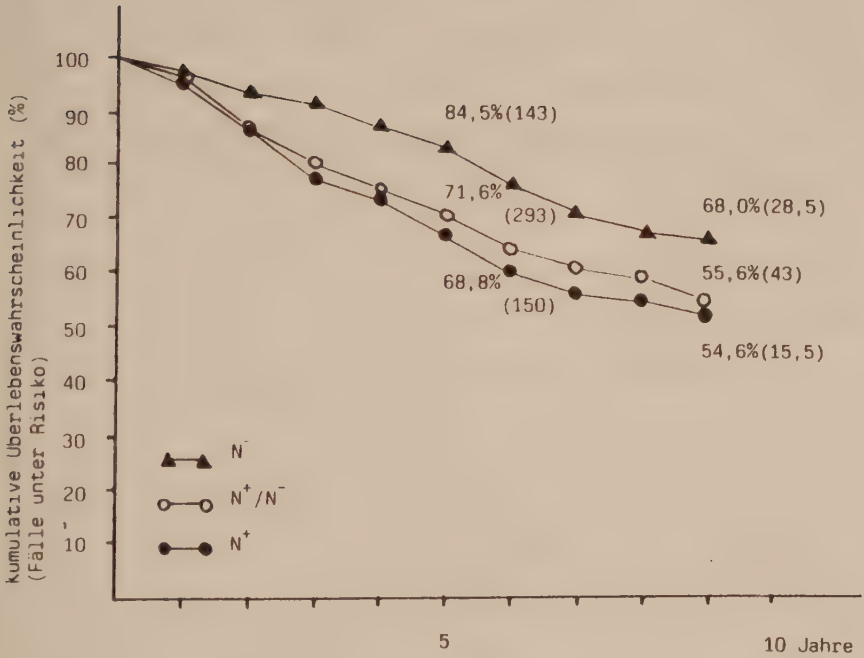


Abb.23: Crude survival curves in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall im Teilkollektiv (n=422)

Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
N^-	173	84,5% (143)	68,0% (28,5)
N^+ / N^-	422	71,6% (293)	55,6% (43)
N^+	243	68,8% (150)	54,6% (15,5)
N_x	6		

Tab.22: Crude survival-rates in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

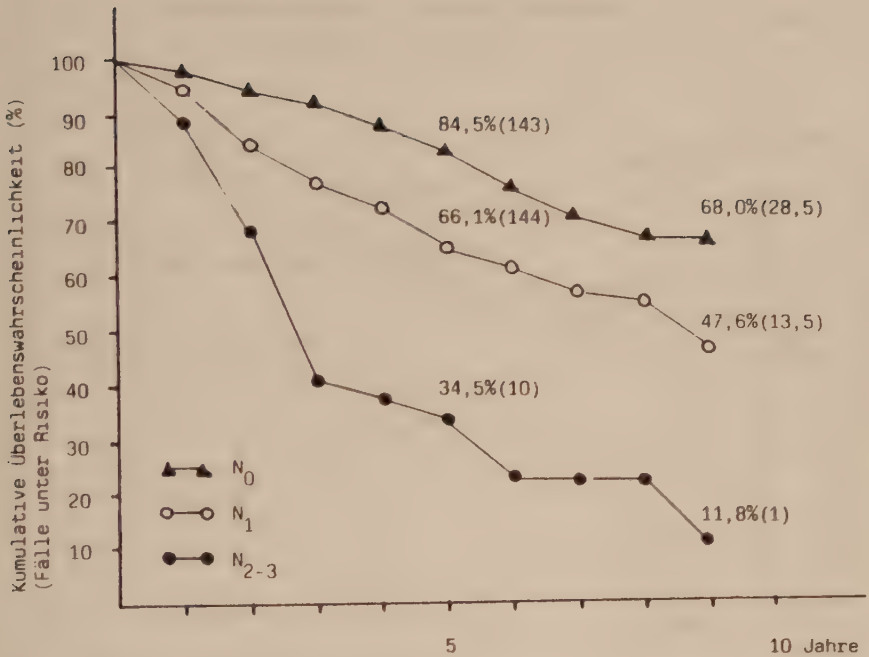


Abb.24: Crude-survival-curves in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall im Teilkollektiv (n=422)

Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
N_0	173	84,5% (143)	68,0% (28,5)
N_1	214	66,1% (144)	47,6% (13,5)
N_{2-3}	29	34,5% (10)	11,8% (1)
N_x	6		

Tab.23: Crude-survival-rates in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.1.2.

Überlebensraten in Abhängigkeit
von der Tumorgroße

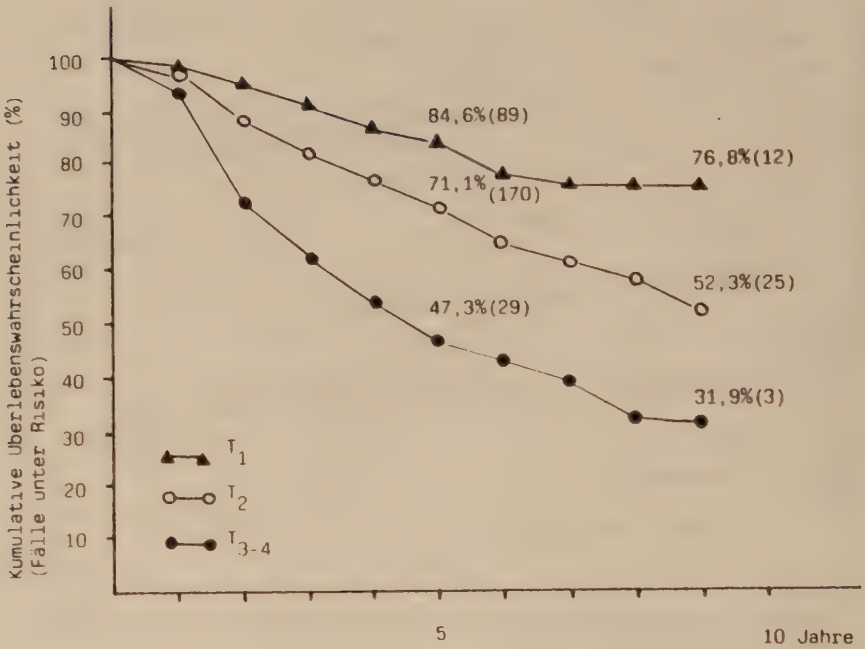


Abb.25: Crude survival curves in Abhängigkeit von der Tumorgroße im
Teilkollektiv (n=422)

Tumorgroße	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_1	106	84,6% (89)	76,8% (12)
T_2	238	71,1% (170)	52,3% (25)
T_{3-4}	63	47,3% (29)	31,9% (3)
T_x	15	*	

Tab.24: Crude survival rates in Abhängigkeit von der Tumorgroße nach
5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.1.3. Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation

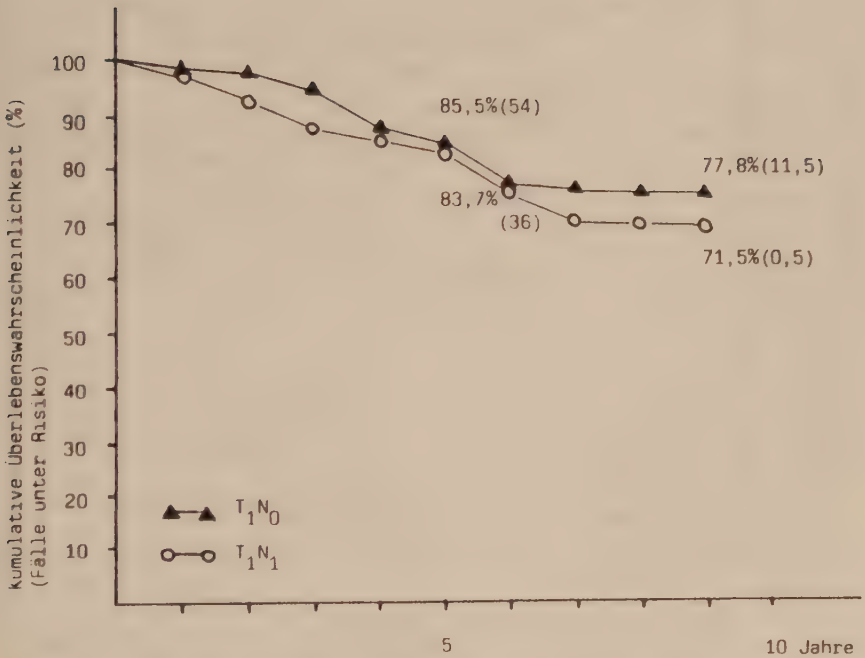


Abb.26: Crude-survival curves bezüglich der TNM-Klassifikation (T_1N_0/T_1N_1) im Teilkollektiv (n=422)

TNM-Stadien	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_1N_0	63	85,5% (54)	77,8% (11,5)
T_1N_1	43	83,7% (36)	71,5% (0,5)

Tab.25: Crude-survival-rates bezüglich der TNM-Klassifikation (T_1N_0/T_1N_1) nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

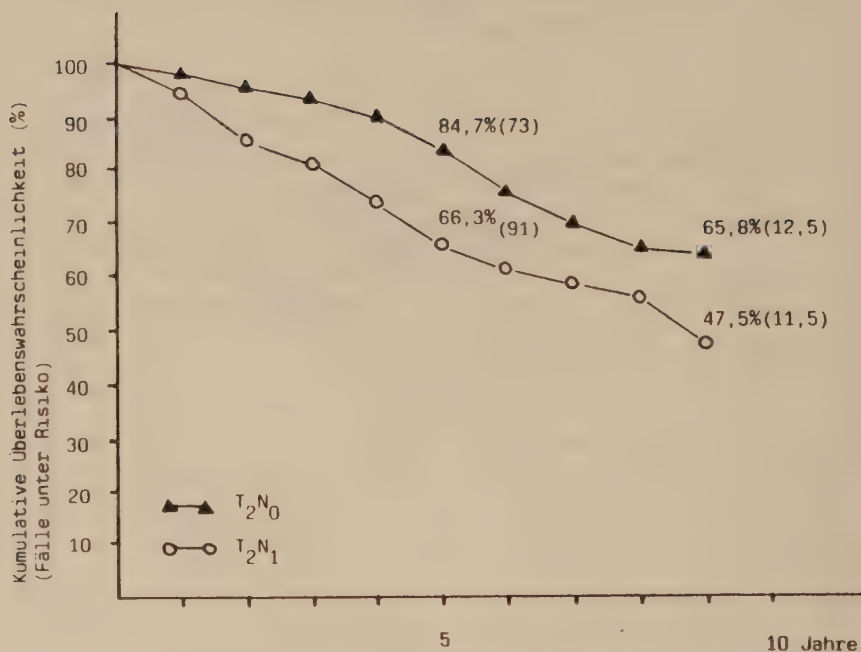


Abb.27: Crude survival-curves bezüglich der TNM-Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) im Teilkollektiv (n=422)

TNM-Stadien	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_2N_0	88	84,7% (73)	65,8% (12,5)
T_2N_1	134	66,3% (91)	47,5% (11,5)

Tab.26: Crude survival-rates bezüglich der TNM-Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.1.4. Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC

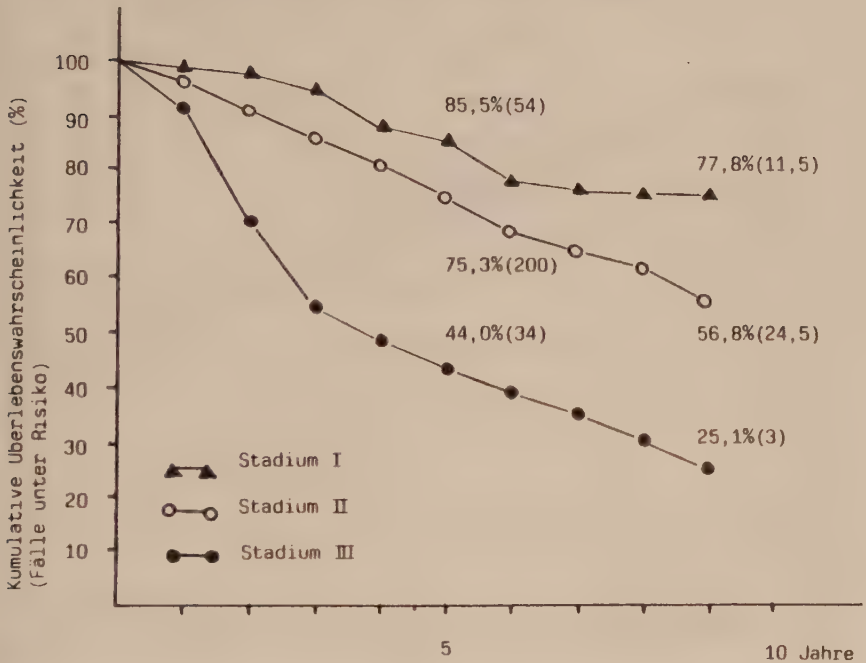


Abb.28: Crude-survival-curves bezüglich der Stadien nach UICC im Teilkollektiv (n=422)

Stadien nach UICC	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Stadium I	63	85,5% (54)	77,8% (11,5)
Stadium II	265	75,3% (200)	56,8% (24,5)
Stadium III	79	44,0% (34)	25,1% (3)
Stadium _x	15		

Tab.27: Crude-survival-rates bezüglich der Stadien nach UICC nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.1.5. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus und Lymphknotenbefall

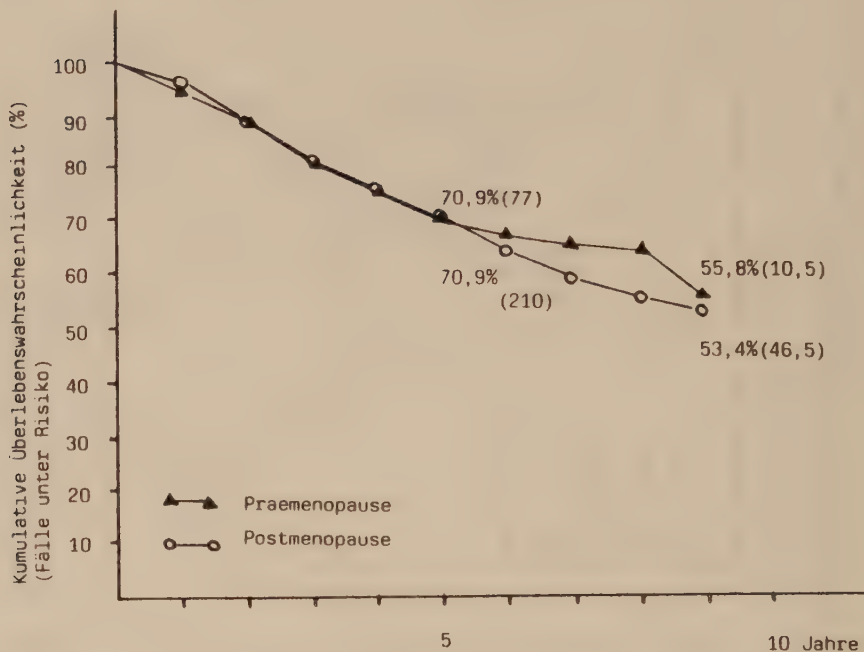


Abb.29: Crude-survival-curves in Abhängigkeit vom Menopausenstatus
im Teilkollektiv (n=422)

Menopausenstatus	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Praemenopause	108	70,9% (77)	55,8% (10,5)
Postmenopause	297	70,9% (210)	53,4% (46,5)
unbekannt	17		

Tab.28: Crude-survival-rates in Abhängigkeit vom Menopausenstatus
nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

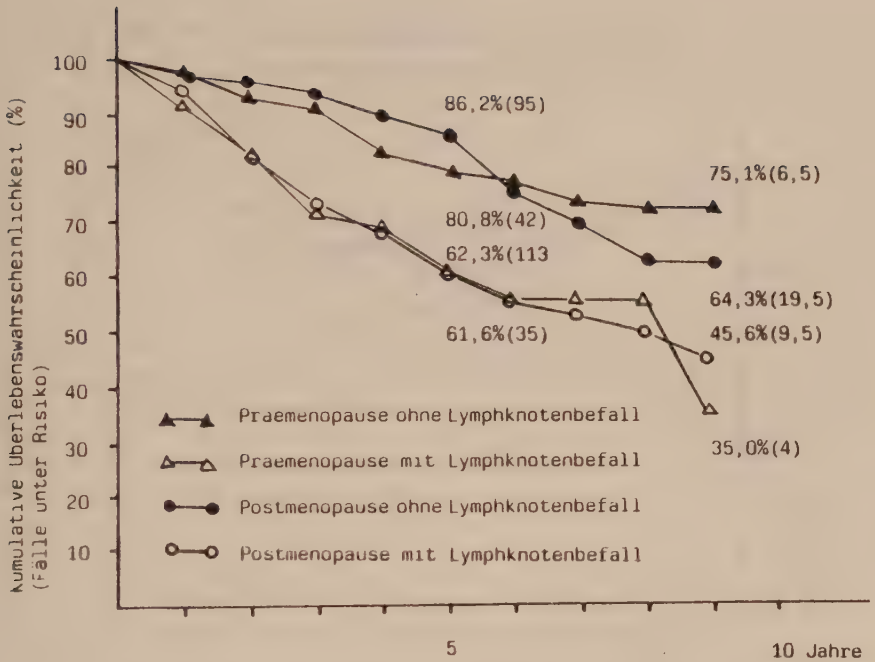


Abb.30: Crude survival curves in Abhängigkeit vom Menopausenstatus und Lymphknotenbefall im Teilkollektiv (n=422)

Menopausenstatus und Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Praemenopause N ⁻	53	80,8% (42)	75,1% (6,5)
Praemenopause N ⁺	55	61,6% (35)	35,0% (4)
Postmenopause N ⁻	112	86,2% (95)	64,3% (19,5)
Postmenopause N ⁺	185	62,3% (113)	45,6% (9,5)
unbekannt	17		

Tab.29: Crude survival rates in Abhängigkeit vom Menopausenstatus und Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.1.6. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

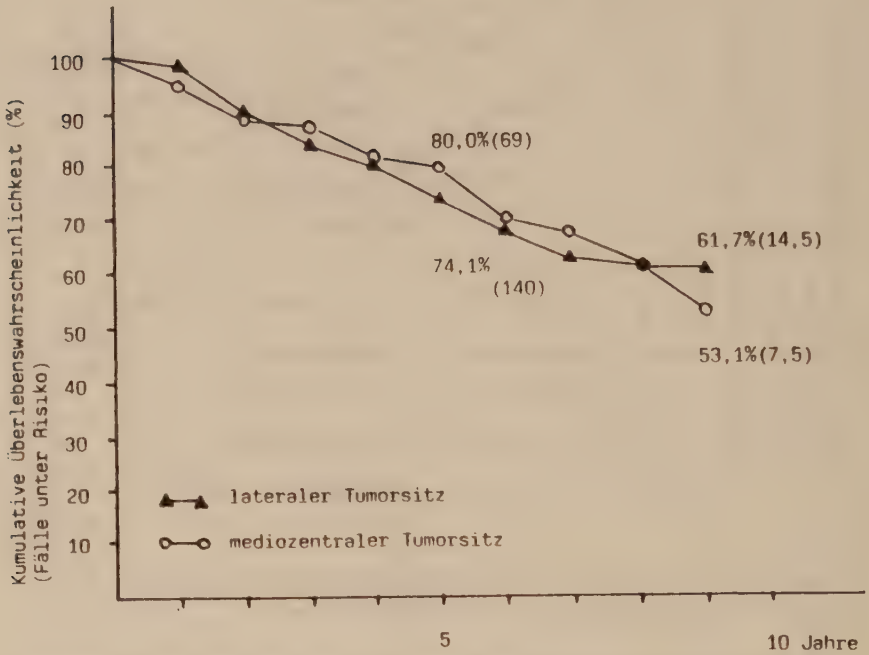
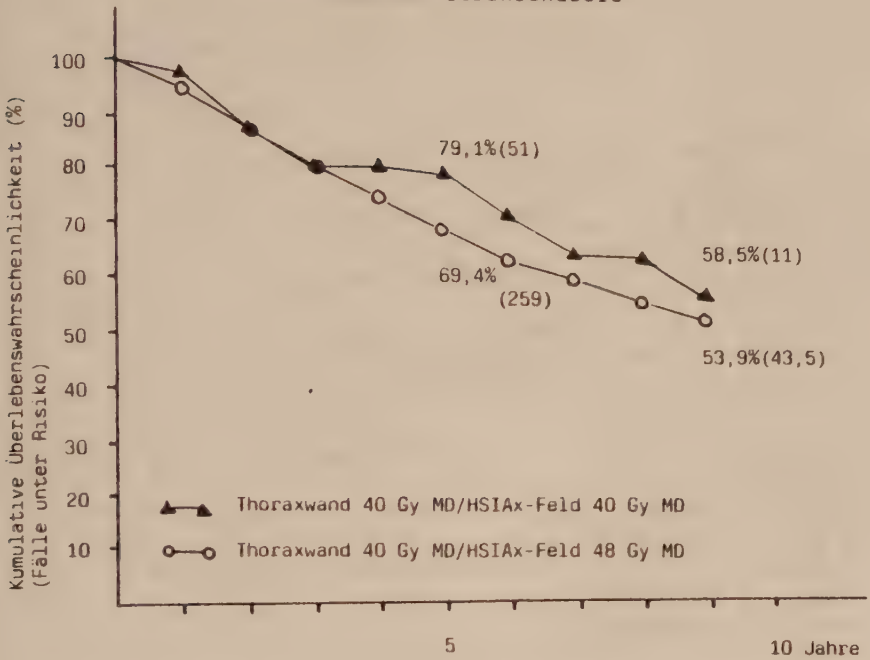


Abb.31: Crude-survival-curves in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Teilkollektiv (n=422)

Tumorlokalisation	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
lateral	190	74,1% (140)	61,7% (14,5)
mediozentral	86	80,0% (69)	53,1% (7,5)
unbekannt	146		

Tab.30: Crude-survival-rates in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.1.7.

Überlebensraten in Abhängigkeit
von der StrahlendosisAbb.32: Crude-survival curves in Abhängigkeit von der Strahlendosis
im Teilkollektiv (n=422)

Bestrahlungsfelder und Strahlendosis	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Thoraxwand 40 Gy MD HSIAx-Feld 48 Gy MD	355	69,4% (259)	53,9% (43,5)
Thoraxwand 40 Gy MD HSIAx-Feld 40 Gy MD	64	79,1% (51)	58,5% (11)
abgeänderter Bestrahlungsplan	3		

Tab.31: Crude-survival-rates in Abhängigkeit von der Strahlendosis
nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.2. Rezidiv-freie Überlebensraten

4.2.2.1. Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

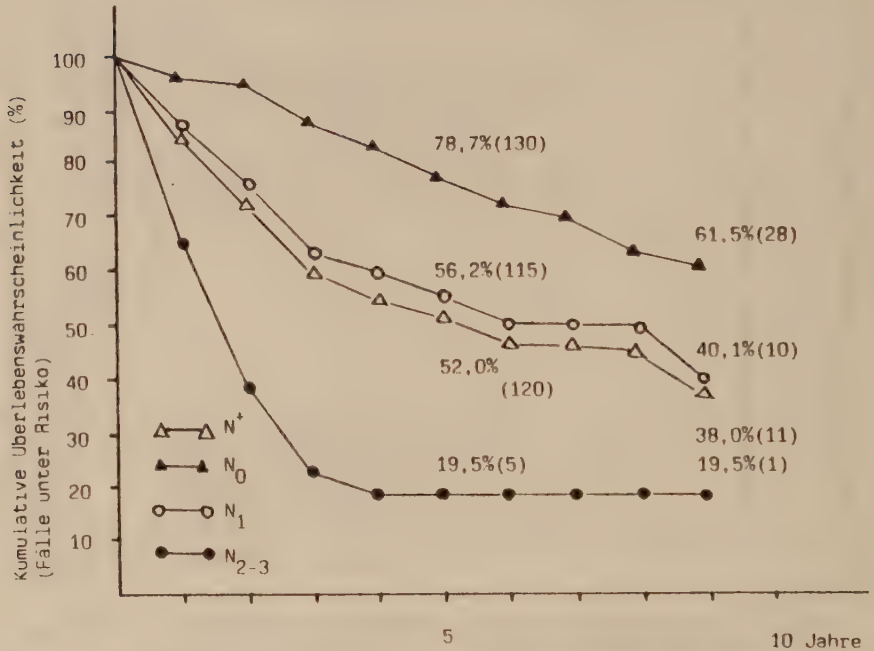


Abb.33: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall im Teilkollektiv (n=422)

Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
N_0	173	78,7%(130)	61,5%(28)
N_1	214	56,2%(115)	40,1%(10)
N_{2-3}	29	19,5%(5)	19,5%(1)
N^+	243	52,0%(120)	38,0%(11)

Tab.32: Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422), ($N_x=6$ Pat.)

4.2.2.2.

Rezidiv-freie Überlebensraten
in Abhängigkeit von der Tumorgroße

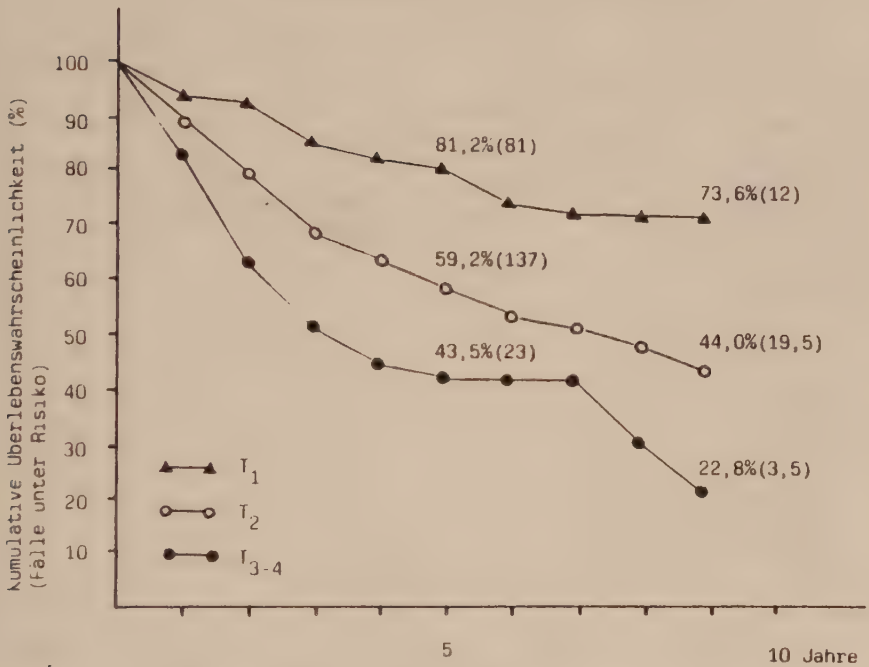
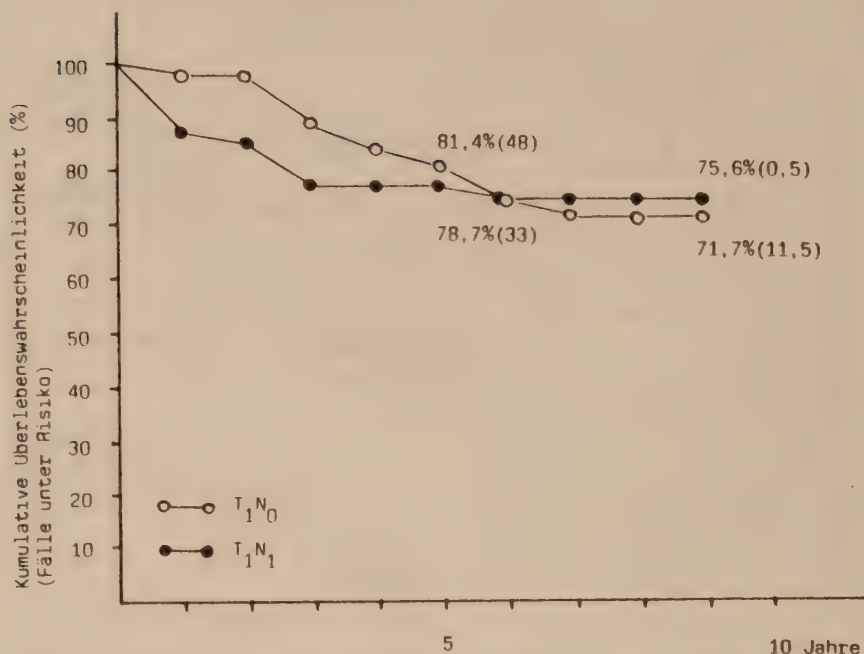


Abb.34: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Tumorgroße im Teilkollektiv (n=422)

Tumorgroße	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T ₁	106	81,2%(81)	73,6%(12)
T ₂	238	59,2%(137)	44,0%(19,5)
T ₃₋₄	63	43,5%(23)	22,8%(3,5)
T _x	15		

Tab.33: Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.2.3.

Rezidiv-freie Überlebensraten
bezüglich der TNM-KlassifikationAbb.35: Rezidiv-freie Überlebenskurven bezüglich der TNM-Klassifikation (T₁N₀/T₁N₁) im Teilkollektiv (n=422)

TNM-Stadien	Fallzahl	kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T ₁ N ₀	63	81,4% (48)	71,7% (11,5)
T ₁ N ₁	43	78,7% (33)	75,6% (0,5)

Tab.34: Rezidiv-freie Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation (T₁N₀/T₁N₁) nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

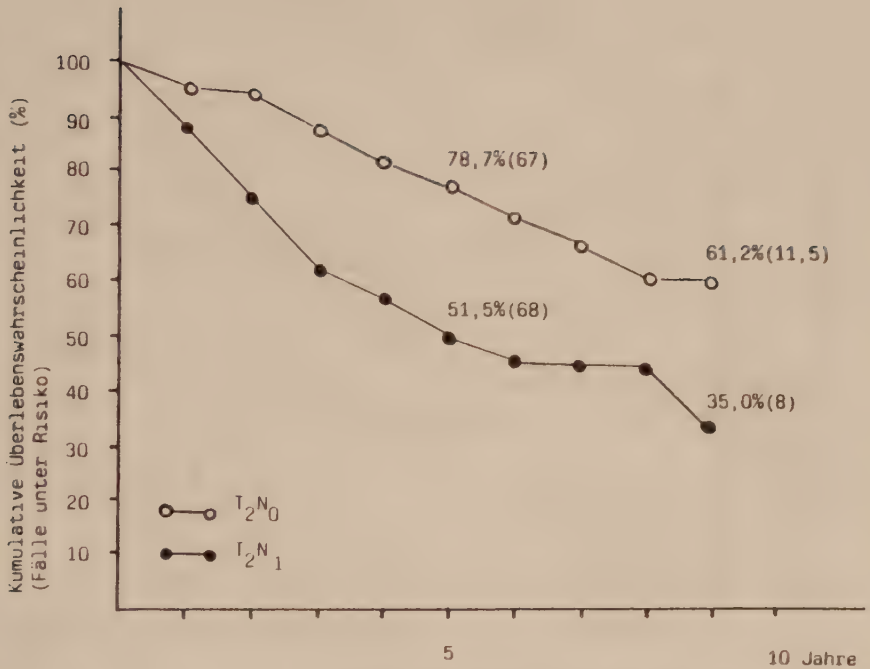


Abb.36: Rezidiv-freie Überlebenskurven bezüglich der TNM-Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) im Teilkollektiv (n=422)

TNM-Stadien	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_2N_0	88	78,7% (67)	61,2% (11,5)
T_2N_1	134	51,5% (68)	35,0% (8)

Tab.35: Rezidiv-freie Überlebensraten bezüglich der TNM-Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.2.4.

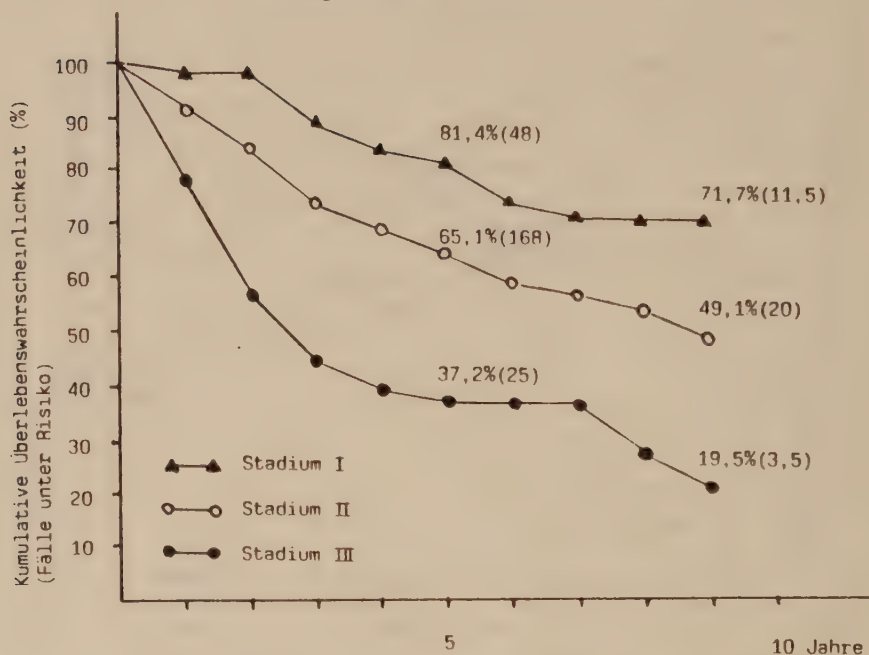
Rezidiv-freie Überlebensraten
bezüglich der Stadien nach UICC

Abb.37: Rezidiv-freie Überlebenskurven bezüglich der Stadien nach UICC im Teilkollektiv (n=422)

Stadien nach UICC	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Stadium I	63	81,4% (48)	71,7% (11,5)
Stadium II	265	65,1% (168)	49,1% (20)
Stadium III	79	37,2% (25)	19,5% (3,5)
Stadium _x	15		

Tab.36: Rezidiv-freie Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.2.5.

Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

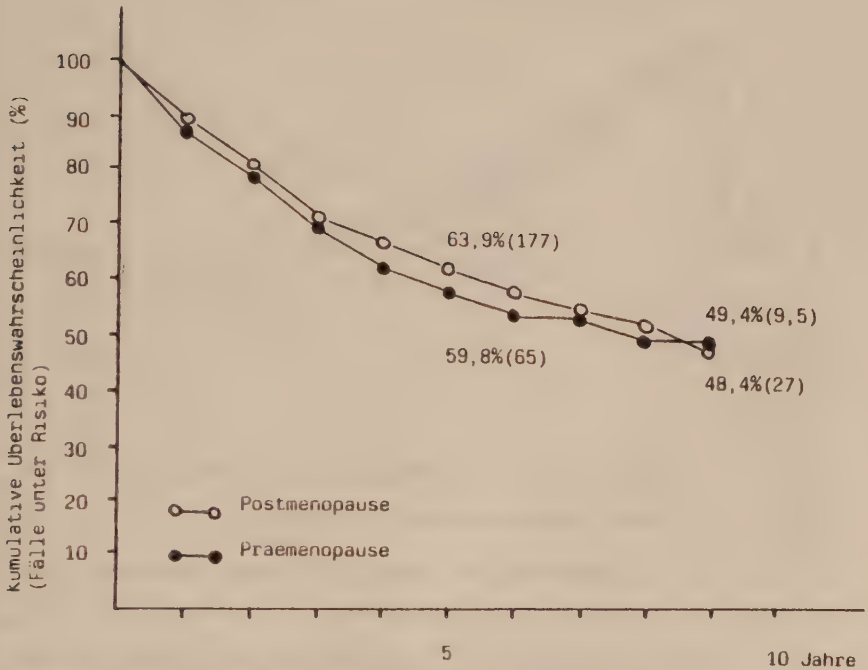


Abb.38: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Menopausenstatus im Teilkollektiv (n=422)

Menopausenstatus	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Praemenopause	108	59,8%(65)	49,4%(9,5)
Postmenopause	297	63,9%(177)	48,4%(27)
unbekannt	17		

Tab.37: Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.2.6.

Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

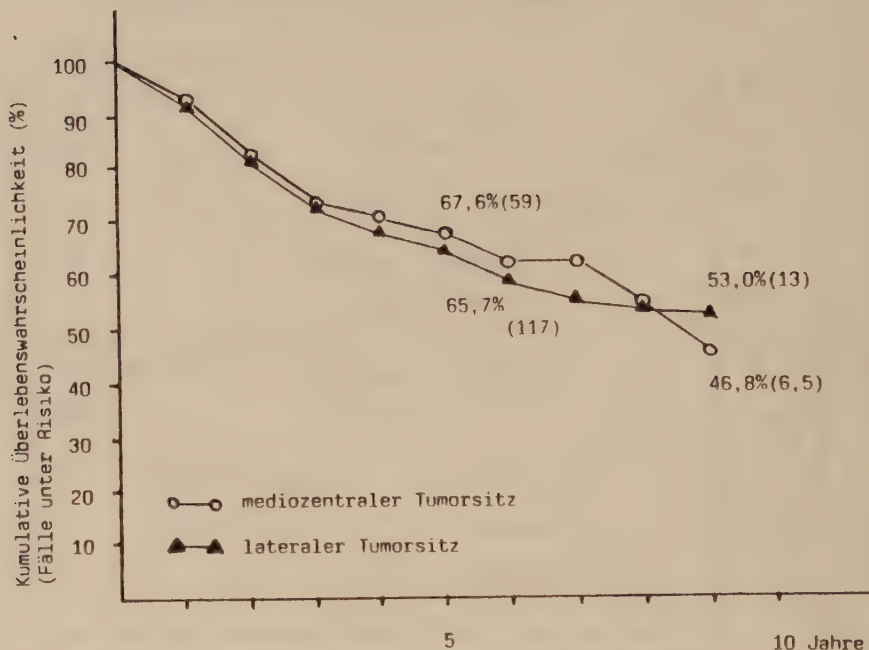


Abb.39: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Teilkollektiv (n=422)

Tumorlokalisation	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
lateral	190	65,7%(117)	53,0%(13)
mediozentral	86	67,6%(59)	46,8%(6,5)
unbekannt	146		

Tab.38: Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.2.7.

Rezidiv-freie Überlebensraten
in Abhängigkeit von der Strahlendosis

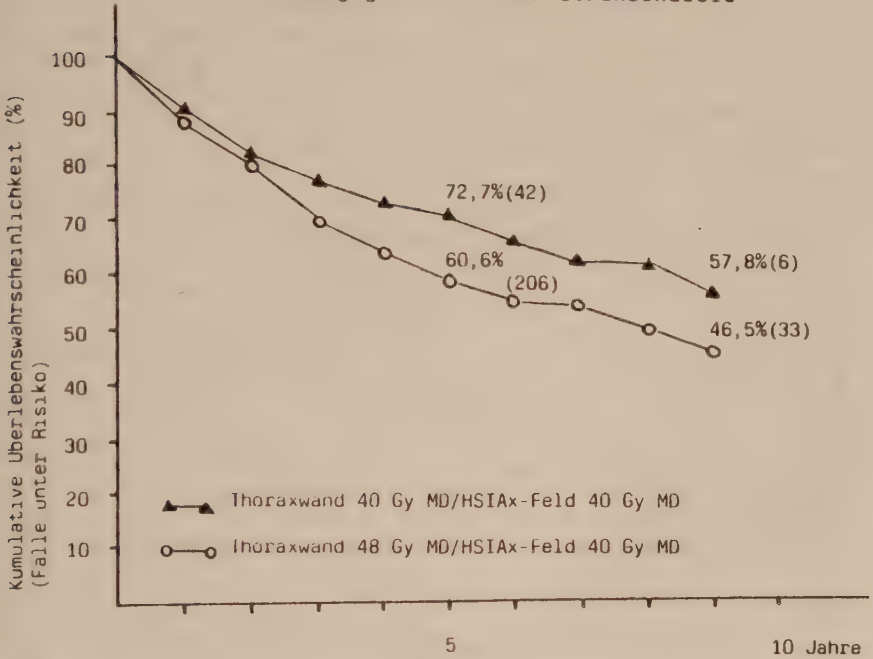


Abb.40: Rezidiv-freie Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Strahlendosis im Teilkollektiv (n=422)

Bestrahlungsfelder und Strahlendosis	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Thoraxwand 40 Gy MD HSI Ax-Feld 48 Gy MD	355	60,6% (206)	46,5% (33)
Thoraxwand 40 Gy MD HSI Ax-Feld 40 Gy MD	64	72,7% (42)	57,8% (6)
abgeänderter Bestrahlungsplan	3		

Tab.39: Rezidiv-freie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Strahlendosis nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.3.

Korrigierte Überlebensraten

4.2.3.1. Korrigierte Gesamtüberlebensrate und korrigierte Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

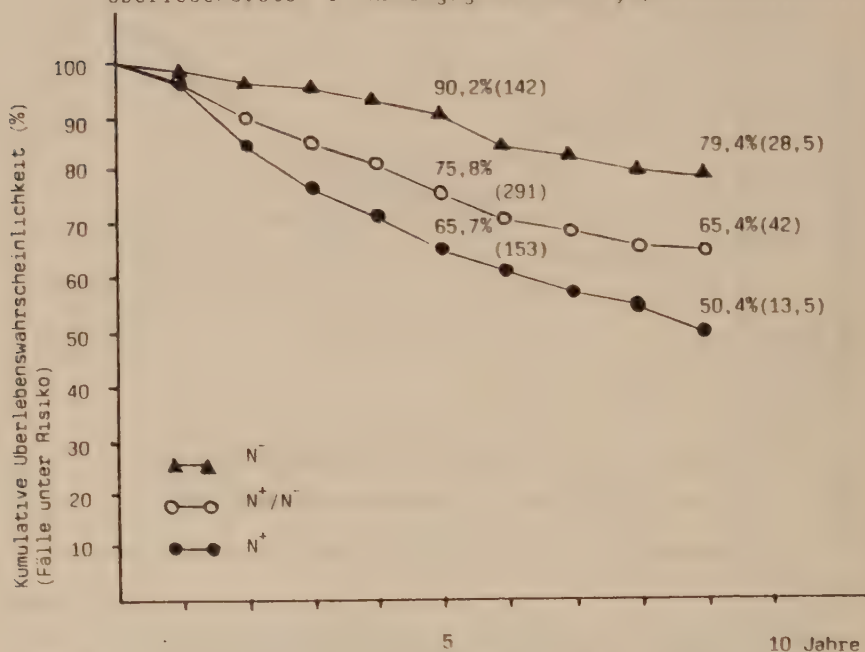


Abb.41: Corrected survival curves in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall im Teilkollektiv (n=422)

Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
N ⁻	173	90,2% (142)	79,4% (28,5)
N ⁺ /N ⁻	422	75,8% (291)	65,4% (42)
N ⁺	243	65,7% (153)	50,4% (13,5)
N _x	6		

Tab.40: Corrected survival rates in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

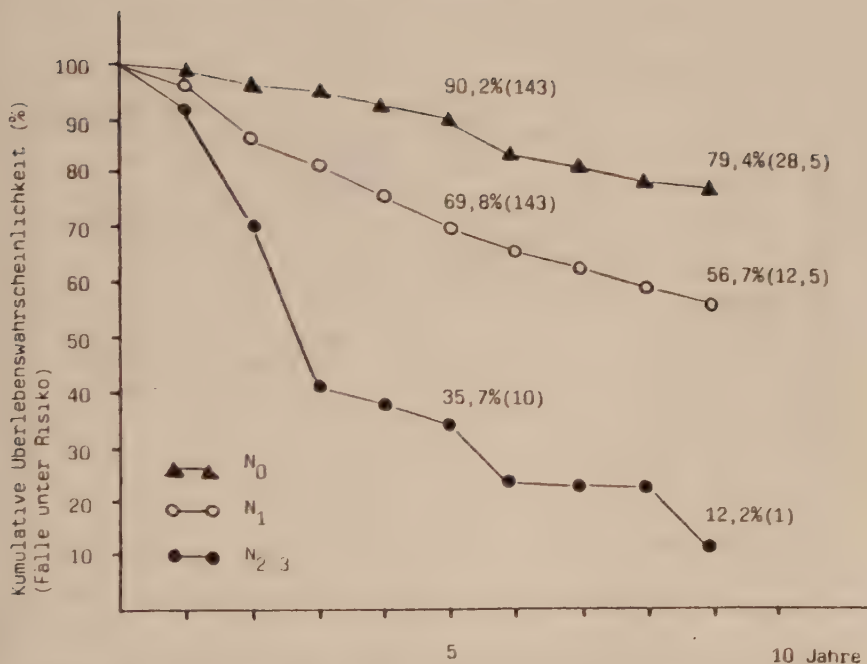


Abb.42: Corrected survival curves in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall im Teilkollektiv (n=422)

Lymphknotenbefall	Fallzahl	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebens- wahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
N ₀	173	90,2% (142)	79,4% (28,5)
N ₁	214	69,8% (143)	56,7% (12,5)
N ₂₋₃	29	35,7% (10)	12,2% (1)
N _x	6		

Tab.41: Corrected survival rates in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.3.2.

Korrigierte Überlebensraten
in Abhängigkeit von der Tumorgroße

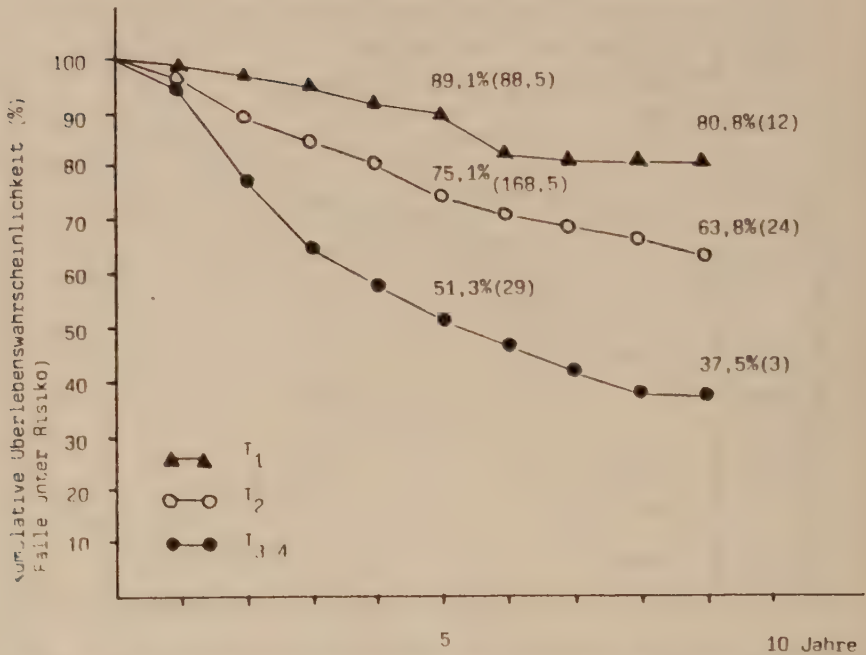


Abb.43: Corrected survival curves in Abhängigkeit von der Tumorgroße im Teilkollektiv (n=422)

Tumorgroße	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T ₁	106	89,1% (88,5)	80,8% (12)
T ₂	238	75,1% (168,5)	63,8% (24)
T ₃₋₄	63	51,3% (29)	37,5% (3)
T _x	15		

Tab.42: Corrected survival rates in Abhängigkeit von der Tumorgroße nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.3.3.

Korrigierte Überlebensraten
bezüglich der TNM-Klassifikation

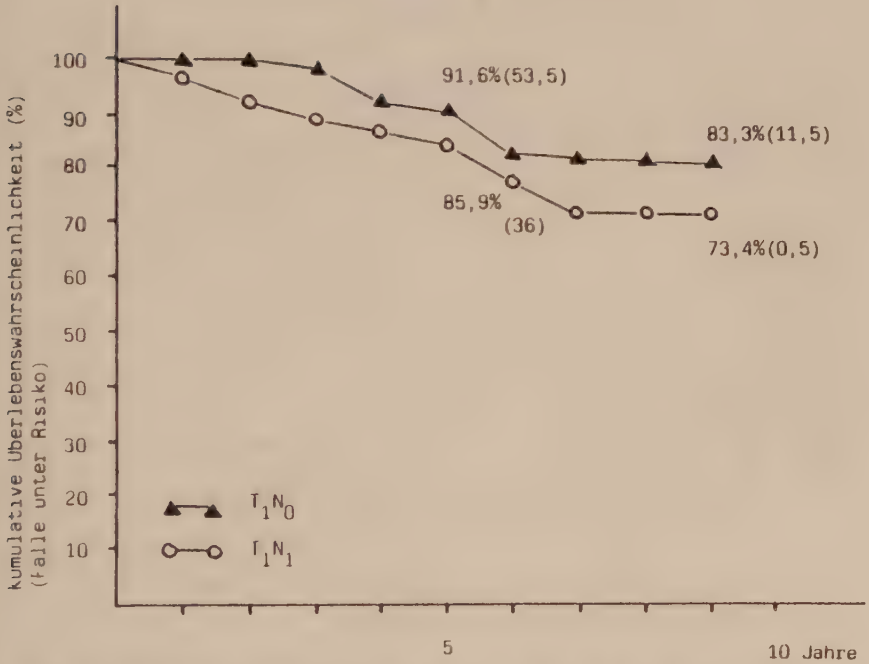


Abb.44: Corrected survival curves bezüglich der TNM-Klassifikation (T_1N_0/T_1N_1) im Teilkollektiv (n=422)

TNM-Stadien	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_1N_0	63	91,6% (53,5)	83,3% (11,5)
T_1N_1	43	85,9% (36)	73,4% (0,5)

Tab.43: Corrected survival rates bezüglich der TNM-Klassifikation (T_1N_0/T_1N_1) nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

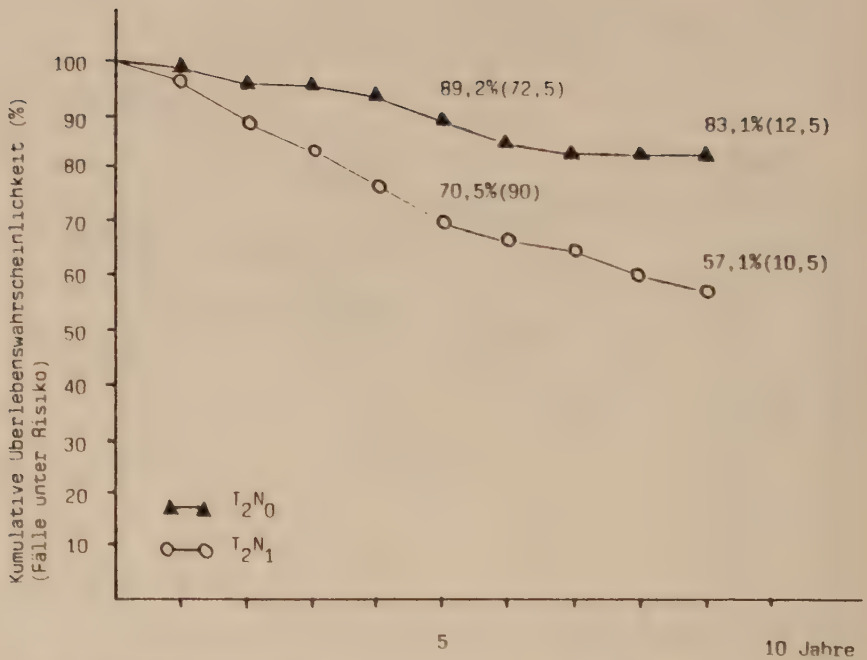


Abb. 45: Corrected survival curves bezüglich der TNM-Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) im Teilkollektiv (n=422)

TNM-Stadien	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
T_2N_0	88	89,2% (72,5)	83,1% (12,5)
T_2N_1	134	70,5% (90)	57,1% (10,5)

Tab. 44: Corrected survival rates bezüglich der TNM Klassifikation (T_2N_0/T_2N_1) nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.3.4.

Korrigierte Überlebensraten
bezüglich der Stadien nach UICC

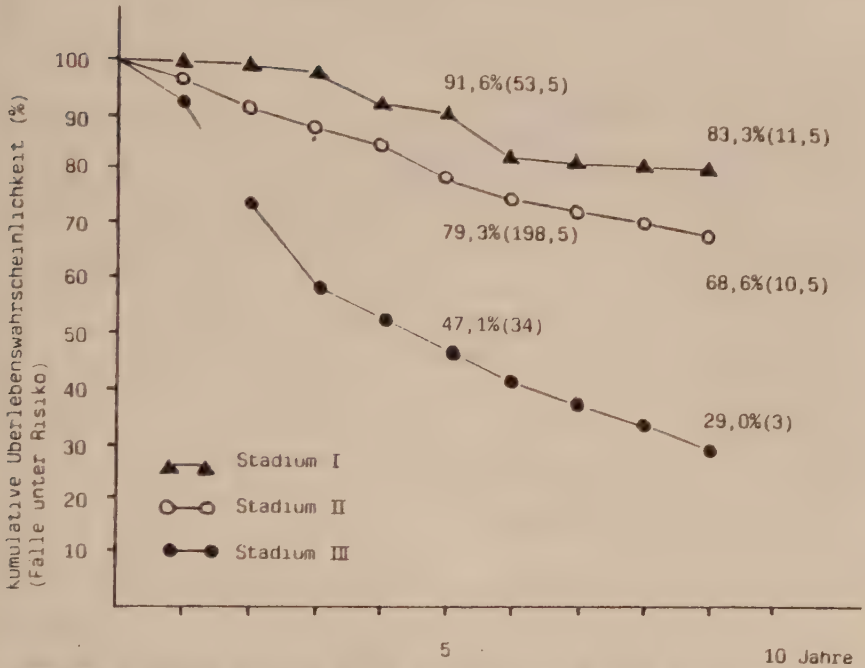


Abb.46: Corrected survival curves bezüglich der Stadien nach UICC im Teilkollektiv (n=422)

Stadien nach UICC	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Stadium I	63	91,6% (53,5)	83,3% (11,5)
Stadium II	265	79,3% (198,5)	68,6% (10,5)
Stadium III	79	47,1% (34)	29,0% (3)
Stadium _x	15		

Tab.45: Corrected survival rates bezüglich der Stadien nach UICC nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

4.2.3.5.

Korrigierte Überlebensraten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

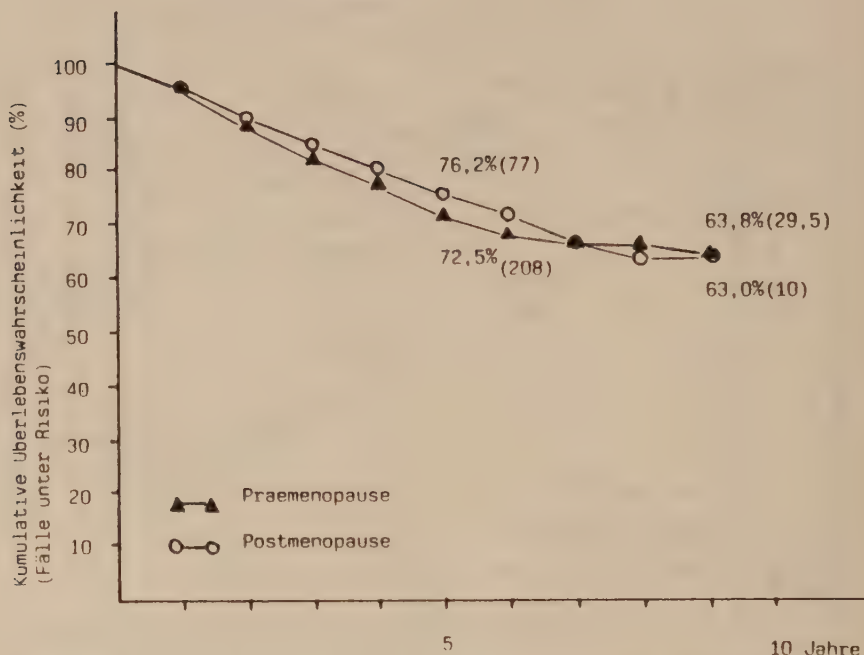


Abb.47: Corrected survival curves in Abhängigkeit vom Menopausenstatus im Teilkollektiv (n=422)

Menopausenstatus	Fallzahl	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (Fälle unter Risiko)	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Jahren (Fälle unter Risiko)
Praemenopause	108	72,5% (77)	63,0% (10)
Postmenopause	297	76,2% (208)	63,8% (29,5)
unbekannt	17		

Tab.46: Corrected survival rates in Abhängigkeit vom Menopausenstatus nach 5 bzw. 9 Jahren im Teilkollektiv (n=422)

5.

DISKUSSION

5.1.

Vorbemerkung

In den nun aufgeführten Studien werden größtenteils overall-survival rates beziehungsweise crude-survival-rates verwendet. Bei der Erstellung dieser Kurven wird die Todesursache nicht berücksichtigt. Nikkanen (56) stellt in seiner Studie auch sogenannte korrigierte Überlebensraten dar. Seine Sterberaten berücksichtigen nur die am Tumor verstorbenen Patientinnen. Eine dritte Möglichkeit sind die gerade in neuerer Zeit häufiger verwendeten Rezidiv-freien Überlebensraten (18,33,79,86,87,89). Diese Kurven beziehen sich auf den Anteil der überlebenden Patientinnen, die auch tumorfrei geblieben sind. Der Vorteil der overall survival rates beziehungsweise der crude-survival-rates liegt darin, daß sie sehr gut objektivierbar sind und daher auch am besten verglichen werden können. Bei den korrigierten Überlebensraten dagegen bringt die Bestimmung der Todesursache als tumorbedingt oder tumorunabhängig große methodische Schwierigkeiten mit sich. Bei den Rezidiv-freien Überlebensraten führt auch das erste Auftreten eines Rezidivs bereits zu einem Ausscheiden aus der Statistik. Die Darstellung des gesunden, überlebenden Kollektivs stellt eine gute Möglichkeit der Dokumentation einer Therapie dar. Die Wertigkeit der Darstellung als Rezidiv-freie Überlebensraten hängt zwar von der Qualität der Nachuntersuchung ab, umgeht jedoch das Problem der Todesursachenbestimmung. Außerdem beeinflußt beispielsweise eine aggressive Zweittherapie im Falle eines Rezidivs diese Darstellung nicht, im Gegensatz zu den overall-survival-rates. Wenn in dieser Diskussion von Überlebensraten gesprochen wird, ohne diese näher zu definieren, so sind crude-survival-rates gemeint.

In den älteren Studien werden kaum Angaben zur verwendeten statistischen Methode gemacht. In den neueren Studien werden die Überlebensraten nach Cutler-Ederer oder Kaplan-Meier bestimmt. Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven werden nach

der log rank Methode berechnet. In der eigenen Arbeit wird das für Nicht-Informatiker gut zu handhabende Savod-Q-Programm verwendet. Dieses Programm berechnet die Überlebensraten nach der Methode von Cutler-Ederer. Leider können mit diesem Programm keine Signifikanzen ermittelt werden. Ebenso konnte in dieser Arbeit der Logrank-Test von Mantel-Haenszel nicht angewendet werden, da die Voraussetzungen für diesen Test, nämlich genaue Angaben und Daten, in dieser retrospektiven Erhebung nicht gegeben waren. Obwohl nun in dieser Arbeit keine Signifikanzberechnungen angestellt wurden, können sich dennoch anhand des Kurvenverlaufs Signifikanzen erahnen lassen.

5.2. Studien zur postoperativen Bestrahlung nach radikaler Mastektomie

In zahlreichen randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit der postoperativen Bestrahlung untersucht. Dabei sollte geklärt werden, ob die postoperative Bestrahlung die Radikalität der Operation einzuschränken vermag, und ob die Strahlentherapie nach radikaler Mastektomie die Überlebensrate verbessert. Die Ergebnisse dieser Studien sind unterschiedlich. Eine Übersicht über einige Studien zur postoperativen Bestrahlung nach radikaler Mastektomie geben Tabelle 47 und 48.

In den Manchesterstudien von Paterson, Russel und Easson (17, 58, 59) wurden keine besseren 5- und 10-Jahres-Überlebensraten erzielt, wenn nach radikaler Mastektomie mit 250-kV-Röntgenstrahlen nachbestrahlt wurde. Da jedoch die Supraclavicular- und Parasternalregion ausgespart wurden, und nur 35-40 Gy in 3 Wochen appliziert wurden, kann angenommen werden, daß die Dosis, die Dosisverteilung und somit die Bestrahlung als solches nicht optimal waren.

Auch die Studie der NSABP von 1970 (19) kam zu dem Ergebnis, daß eine postoperative Röntgenbestrahlung mit 200-kV nach radikaler Mastektomie keine Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate bringt. Heute wird die Zuverlässigkeit dieser Studie angezweifelt, da die Verteilung in den beiden Kollektiven unterschiedlich war und statistische Fehlerquellen nachgewiesen werden konnten (46).

Erst Høst und Brennhovd (37, 38) brachten 1975 und 1977 eindeutige Ergebnisse zugunsten der postoperativen Bestrahlung. In dieser Studie wurden die Erfolge der alleinigen Operation einem Kollektiv, das zusätzlich mit Co-60 nachbestrahlt wurde, und einem weiteren Kollektiv, das mit konventioneller Röntgenstrahlung von 200-kV nachbestrahlt wurde, gegenüber gestellt. Bei der Co-60-Bestrahlung wurden etwa 50 Gy auf die Supra- und Infraclavicularregion, sowie auf die Parasternalregion verabreicht. Dabei ergab sich für das Stadium I (Axilla negativ) bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate kein Unterschied

zwischen den einzelnen Gruppen. Jedoch hatten die Patientinnen im Stadium II (Axilla positiv) und Co-60-Bestrahlung eine signifikant höhere Lebenserwartung als die Patientinnen mit oder ohne Röntgenbestrahlung. Nach 8 Jahren war der Unterschied nicht mehr signifikant, jedoch ist die Aussagekraft hier durch die nur mehr kleine Patientinnenzahl stark eingeschränkt. Die Verbesserung der Überlebensraten betraf nach Aufschlüsselung des Lymphknotenstatus vor allem die Patientinnen mit medialem Tumorsitz und mit Tumoren mit mehr als 4 Lymphknotenmetastasen, also Patientinnen mit schlechter Prognose.

Høst und Brennhovd beobachteten dieses Patientinnengut weitere Jahre. 1986 veröffentlichten sie ihre Ergebnisse in einer Langzeitstudie (39) mit einer Beobachtungszeit von mindestens 11 Jahren. Dabei fanden sie, sowohl im Stadium I (Axilla negativ), als auch im Stadium II (Axilla positiv), keine signifikant besseren Überlebensraten für die Patientinnen, die mit Co-60 nachbestrahlt wurden. Patientinnen im Stadium II, mit medial gelegenen Tumor und Co-60-Bestrahlung zeigten zwar keine signifikant, aber dennoch deutlich bessere Überlebensraten als die Patientinnen der Kontrollgruppen. Høst und Brennhovd waren aber selbst der Meinung, daß dieses Ergebnis wegen der kleinen Fallzahl mit Vorsicht zu bewerten wäre.

Bezüglich der Überlebensrate gibt es eine weitere interessante randomisierte Studie von Wallgren (86,87). Er verglich Patientinnen nach modifiziert radikaler Mastektomie ohne Bestrahlung mit operierten Patientinnen, die entweder eine Vor- oder Nachbestrahlung erhielten. Dabei zeigte sich in der Auswertung von 1980, daß die präoperativ bestrahlten Patientinnen signifikant bessere Überlebensraten aufwiesen als die nicht bestrahlte Kontrollgruppe. Die postoperativ bestrahlte Kontrollgruppe erwies sich in der Tendenz besser als die nicht bestrahlte Gruppe. Eine genauere Analyse ergab, daß die signifikante Verbesserung vor allem Patientinnen mit solchen Tumoren betraf, die kleiner als 3 cm waren, die medial gelegen waren und die noch nicht in Lymphknoten metastasiert hatten. In der Auswertung von 1984 fand Wallgren wiederum deutlich bessere, aber nicht

signifikant höhere 10-Jahres-Überlebensraten für die postoperativ bestrahlten Patientinnen.

Diesselben Gruppen wie Wallgren verglichen auch Rodger, Montague und Fletcher (62) in einer nicht randomisierten retrospektiven Studie. Sie stellten die Gruppe der radikal operierten Patientinnen ohne Bestrahlung denjenigen mit prä- oder postoperativer Bestrahlung mit Co-60 gegenüber. Bei der präoperativen Bestrahlung wurden 40-45 Gy auf die Axillar- und Supraclavicularregion appliziert. Bei den Patientinnen mit medial gelegenem Tumor oder mit klinisch positiven Lymphknoten wurden in den meisten Fällen die parasternalen Lymphknoten mitbestrahlt. Die postoperativ bestrahlte Gruppe erhielt eine Co-60, Cs-137 oder Elektronenbestrahlung, wobei eine Dosis von 50 Gy auf ein Axillar- Supraclavicular- und Parasternalfeld verabreicht wurde. Das Ergebnis war überraschend. Die 10-Jahres-Überlebensrate war für alle drei Gruppen gleich, obwohl die Verteilung der Patientinnen mit histologisch positiven Lymphknoten in den einzelnen Gruppen unterschiedlich war. So fanden sich in der postoperativ bestrahlten Gruppe in 71% der Fälle Lymphknotenmetastasen, in der präoperativ bestrahlten Gruppe in 30% und in der nur operierten Kontrollgruppe sogar nur in 14%. Da nach der präoperativen Bestrahlung immer noch in 30% der Fälle histologisch positive Lymphknoten nachgewiesen werden konnten, kann angenommen werden, daß in dieser Gruppe weitaus mehr als 30% der Patientinnen bereits Lymphknotenmetastasen hatten. Fletcher folgerte daraus, daß die Bestrahlung der peripheren Lymphabflußwege die Überlebensrate durchaus verbessern kann. Der häufigere Lymphknotenbefall in den bestrahlten Gruppen hatte nämlich schlechtere Überlebensraten liefern müssen. Vergleicht man nun die einzelnen Gruppen nach ihrem Lymphknotenstatus, so zeigt sich, daß sowohl bei negativem, als auch bei positivem Lymphknotenbefall die 10-Jahres-Überlebensrate bei den bestrahlten Gruppen besser ist. Dabei scheint die präoperative Bestrahlung der postoperativen Bestrahlung nicht überlegen zu sein.

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium+ Fallzahl	Überlebensraten	
				5-Jahre	10-Jahre
Manchester- studie (1969) (17,58,59)	operable Patientinnen	radikale M.	N ⁻ 283	80%	
			N ⁺ 467	50%	
		radikale M.+ Röntgenbestr.	N ⁻ 243	77%	
			N ⁺ 464	49%	
NSABP (Fisher 70) (19)	o.P. nach den Kriterien von Haagensen	radikale M.	N ⁻ 50	80%	
			N ⁺ 63	48%	
		radikale M.+ Röntgenbestr.	N ⁻ 62	74%	
			N ⁺ 133	47%	
Høst und Brennhovd (1975) (37)	o.P. nach den Kriterien von Haagensen	radikale M.	N ⁻ 172	90%	
			N ⁺ 92	72%	
		radikale M.+ Röntgenbestr.	N ⁻ 173	91%	
			N ⁺ 109	71%	
Høst und Brennhovd (1977) (38)	o.P. nach den Kriterien von Haagensen	radikale M.	N ⁻ 358	89%*	
			N ⁺ 184	67%*	
		radikale M.+ Co-60-Bestr.	N ⁻ 171	87%*	
			N ⁺ 95	77%*	
Høst und Brennhovd (1986) (39)	o.P. nach den Kriterien von Haagensen	radikale M.	N ⁻		
		Kontroll- gruppe 1	N ⁺ 172	91%*	76%*
			N ⁺ 92	67%*	42%*
		Kontroll- gruppe 2	N ⁻ 186	92%*	80%*
			N ⁺ 91	70%*	53%*
		radikale M.+ Röntgenbestr.	N ⁻ 173	90%*	75%*
			N ⁺ 109	67%*	49%*
		radikale M.+ Co-60-Bestr.	N ⁻ 170	88%*	75%*
			N ⁺ 95	77%*	59%*

*aus der Kurve entnommen

Tab.47: Studien zur postoperativen Bestrahlung nach radikaler Mastektomie

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium, Fallzahl	Überlebensraten	
				5-Jahre	10 Jahre
Wallgren (1980) (86)	o.P. unter 71 Jahren	mod.rad.M.	N/N ⁺ 321	72%*	
		mod.rad.M.+ praop.Bestr.	N/N ⁺ 316	81%*	
		mod.rad.M.+ postop.Bestr.	N/N ⁺ 323	75%*	
Wallgren (1984) (87)	o.P. unter 71 Jahren	mod.rad.M.	N/N ⁺ 311		61%*
		mod.rad.M.+ praop.Bestr.	N/N ⁺ 316		64%*
		mod.rad.M.+ postop.Bestr.	N/N ⁺ 323		68%*
Rodger et al (1983) (62)	o.P.	mod.rad.M.	N 379 N ⁺ 62		60%* 26%*
		mod.rad.M.+ praop.Bestr.	N 308 N ⁺ 134		70%* 35%
		mod.rad.M.+ postop.Bestr.	N 297 N ⁺ 737		75%* 44%*

*aus der Kurve entnommen

Tab.48: Studien zur postoperativen Bestrahlung nach radikaler Mastektomie

5.3. Studien zur Frage der eingeschränkten Operation bei postoperativer Bestrahlung

Mit der Frage inwieweit die Strahlentherapie die Radikalität der Operation einzuschränken vermag, beschäftigten sich unter anderen folgende Studien, siehe Tabellen 49 und 50.

Kaae und Johansen (41) stellten in ihrer Studie die erweitert radikale Mastektomie der einfachen Mastektomie mit nachfolgender Röntgenbestrahlung nach der Methode von Mc Whirter gegenüber. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten waren in beiden Kollektiven nicht signifikant voneinander verschieden. Das Ergebnis betrifft jedoch wegen des weiten Überwiegens der Stadien Columbia A und B in den Kollektiven praktisch nur diese Tumorausbreitung.

Auch Bruce und Hamilton (8) untersuchten in ihrer Studie die Möglichkeit der Einschränkung der radikalen Operationen durch die Strahlentherapie. Sie verglichen Patientinnen der Manchesterstadien 1-3 miteinander. Bei der ersten Gruppe wurde lediglich eine radikale Mastektomie durchgeführt, bei der zweiten Gruppe eine einfache Mastektomie mit anschließender 2-MeV-Röntgenbestrahlung. Nach 5 Jahren Beobachtungszeit lebten nach einfacher Mastektomie und Bestrahlung noch 72% der Patientinnen und nach alleiniger radikaler Mastektomie noch 74%.

1985 veröffentlichte Fisher (18) eine große randomisierte Studie in der er 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 1665 Patientinnen ermittelte. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bekam eine radikale Mastektomie, die zweite Gruppe eine einfache Mastektomie mit Megavoltnachbestrahlung und die dritte Gruppe eine einfache Mastektomie mit Axillausräumung bei klinisch positiven Lymphknoten. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten waren bei negativem Lymphknotenstatus in allen drei Gruppen nahezu identisch. Bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt werden. Ergebnis dieser Stu-

die ist, daß im Stadium I und II nach UICC die einfache Mastektomie mit Bestrahlung gegenüber der radikalen Mastektomie keine Nachteile bringt. Jedoch scheint im Stadium I eine postoperative Bestrahlung einer alleinigen einfachen Mastektomie nicht überlegen zu sein. Fisher stellt außerdem fest, daß die Lebenserwartung für die zweiten 5 Jahre dieselbe ist wie für die ersten 5 Jahre, das heißt, von den 75% der Patientinnen mit negativem axillären Lymphknotenbefall, die 5 Jahre überlebten, lebten nach weiteren 5 Jahren wiederum noch 75%. Von den 60% der Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall lebten nach weiteren 5 Jahren noch 65%.

Montague (50) stellte in einer retrospektiven Studie die radikale und die modifiziert radikale Mastektomie der segmentalen Mastektomie mit Axillaausraumung und postoperativer Bestrahlung gegenüber. In die beiden Gruppen wurden nur Patientinnen in den Stadien I und II nach UICC aufgenommen. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten waren in beiden Gruppen gleich.

Diese vier Studien sind wegen der verschiedenen Behandlungs- und Bestrahlungstechniken und dem unterschiedlichen Krankengut nicht miteinander zu vergleichen, aber dennoch zeigen sie, daß die postoperative Bestrahlung sehr wohl in der Lage ist, sich die lokale Behandlung des Tumors mit der Operation zu teilen.

Atkins berichtet 1972 (2) über eine randomisierte Studie von 370 Patientinnen, die eine radikale Mastektomie nach Halsted oder eine ausgedehnte Lumpektomie ohne Axillaausraumung aber mit Nachbestrahlung erhielten. Im Manchesterstadium 1, das heißt, der Tumor ist auf die Brust beschränkt, war das Ergebnis identisch. Im Stadium 2 jedoch, das palpable, bewegliche, axilläre Lymphknoten miteinschließt, schnitten die Patientinnen nach brusterhaltender Operation mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 23% wesentlich schlechter ab als jene nach radikaler Mastektomie (67%). Die Erklärung für dieses Ergebnis liegt wahrscheinlich nicht in der eingeschränkten Operation, sondern in der insuffizienten, unterdosierten Bestrahlung (47).

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium u. Fallzahl	Überlebensraten	
				5-Jahre	10-Jahre
Kaae und Johansen (1969) (41)	operable Patientinnen	erweitert rad.M.	Col. A 134	74%	20%
			Col. B 32	47%	32%
			Col. C 8	50%	50%
			Col. D 9	22%	33%
		einfache M. Röntgenb.	Col. A 159	70%	19%
			Col. B 28	50%	29%
			Col. C 9	20%	
			Col. D 3	0%	
Bruce(1971)u. Hamilton(1974) (8,33)	o.P. bis 70 J.	radikale M.	Manch. 203 1-3	74%	
		einfache M. Röntgenb.	Manch. 191 1-3	72%	
Fisher (1985) (20)	o.P. im Stad. T ₁₋₂ N ₀₋₁ nach UICC	totale M. Chemo.b.N ₁	St. I 362	82%	
			St. II 224	66%	
		segment.M. Chemo.b.N ₁	St. I 390	91%	
			St. II 242	74%	
		segment.M. Chemo.b.N ₁ + Megavolt-T.	St. I 396	92%	
			St. II 229	75%	
Montague (1984) (50)	operable Patientinnen	mod.rad.od. rad.M.	St. I 224	88%	80%
			St. II 370	77%	65%
		segment.M. Axillausr. Co-60-Bestr.	St. I 134	85%	78%
			St. II 157	78%	73%
Atkins(1972) Hayward(1974) (2)	o.P. >50 Jahre Manch. 1 und 2	rad.M.+Be.	Manch. 1 108	77%	
			Manch. 2 80	73%	67%
		Lumpektomie u. Bestr.	Manch. 1 112	80%	
			Manch. 2 70	61%	23%

Tab.49: Studien zur Frage der eingeschränkten Operation bei postoperativer Bestrahlung

1986 veröffentlichte Veronesi (84) eine randomisierte Studie mit 10-Jahres-Ergebnissen. Er nahm in seine Studie nur Patientinnen im Stadium T_1N_0 auf. 349 Patientinnen erhielten eine radikale Mastektomie nach Halsted, 352 eine Quadrantenresektion mit Axillaausraumung unter Mitnahme des M. pectoralis minor. Anschließend wurde diese Gruppe mit einer kombinierten Co-60-Gammastrahlung, Röntgen- und Elektronenstrahlen mit einer Gesamtdosis von 60 Gy nachbehandelt. Alle Patientinnen, die von 1973-1975 behandelt wurden, und bei denen postoperativ ein Lymphknotenbefall festgestellt werden konnte, erhielten zusätzlich 40-45 Gy auf die supraclaviculären und homolateralen mammaria-interna Lymphknoten. Ab 1976 wurde die zusätzliche Bestrahlung von einer CMF-Chemotherapie in 12 Zyklen abgelöst. Sowohl die 8-Jahres-, als auch die 10-Jahres-Überlebensraten waren in beiden Gruppen gleich.

Mit der Problematik der brusterhaltenden Operationen beschäftigte sich auch Fisher (20). Er verglich in einer randomisierten Studie drei verschiedene Behandlungstechniken miteinander. Er verteilte 1843 Patientinnen in den Stadien I und II nach UICC auf drei vergleichbare Gruppen. Die erste Gruppe (586) erhielt eine einfache Mastektomie, die zweite Gruppe (632) eine segmentale Mastektomie und die dritte Gruppe (625) eine segmentale Mastektomie mit anschließender Megavoltbestrahlung mit 50-53 Gy. Allen Patientinnen wurde die Axilla ausgeräumt und alle Patientinnen mit positiven axillären Lymphknoten erhielten eine Chemotherapie. Die segmentale Mastektomie zeigte sowohl im Stadium I, als auch im Stadium II eine signifikant bessere Überlebensrate als die einfache Mastektomie. Die Nachbestrahlung bei segmentaler Mastektomie erbrachte nur im Stadium I eine besserer Lebenserwartung gegenüber der einfachen Mastektomie. Zwischen der alleinigen segmentalen Mastektomie und der segmentalen Mastektomie mit Nachbestrahlung zeigten sich bezüglich der Überlebensrate keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß die segmentale Mastektomie mit und ohne Nachbestrahlung bessere Überlebensraten

lieferte als die einfache Mastektomie. Voraussetzung für eine derartige Operation, die nur im Stadium I und II nach UICC durchgeführt werden sollte, ebenso bei Tumoren kleiner als 4 cm, ist eine suffiziente Bestrahlung, eine saubere lokale und axilläre Tumorentfernung und eine adjuvante Chemotherapie bei positivem axillären Lymphknotenbefall. Diese Studie zeigt, daß kleinere Operationen nur in Verbindung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie gute Ergebnisse liefern können, und daß für einen solchen Eingriff eine strenge Indikation gestellt werden muß.

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium + Fallzahl	Überlebensraten	
				5 Jahre	8 Jahre
Veronesi (1986) (84)	o.P. im Stad. T ₁ N ₀ nach UICC	rad.M.	St. I. 349	83%	78%
		Quadranten- resektion Axillausr. komb.Bestr.	St. I 352	85%	79%
				Überlebensraten	
				5 Jahre	10 Jahre
Fisher (1985) (18)	o.P. im Stad. T ₁₋₂ N ₀₋₁ nach UICC	rad.M.	N ⁻ 362	75%	58%
			N ⁺ 292	62%	38%
		einfache M+ Megavolt-B.	N ⁻ 352	75%	59%
			N ⁺ 294	58%	39%
		einfache M+ Axillausr. bei N ⁺	N ⁻ 365	74%	54%

Tab.50: Studien zur Frage der eingeschränkten Operation bei postoperativer Bestrahlung

5.4. Studien zum Rezidiv-freien Überleben

Viele Autoren beschäftigten sich auch mit der Frage, inwieweit die Strahlentherapie das Rezidiv-freie Überleben günstig beeinflussen kann.

Kurven für das Rezidiv-freie Überleben zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt, ohne daß bis dahin ein Rezidiv in Erscheinung getreten wäre. Diese Zahl muß nicht identisch sein mit der Zahl der Patientinnen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt tumorfrei leben. Denn bei einem relativ kleinen Teil der Fälle mit Lokalrezidiv beispielsweise tritt nach der Rezidivbehandlung kein weiteres Rezidiv auf.

Tabelle 51 und 52 geben eine Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens.

Auch bei diesem Kriterium kommen die verschiedenen Autoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Bei der radikalen Mastektomie mit Nachbestrahlung werden im Stadium I nach UICC im Durchschnitt etwa 70-80% als 5 Jahre rezidiv-frei überlebend angegeben. Im Stadium II bzw. III liegen die Zahlen etwa 20% bzw. 40% darunter.

1980 und 1984 veröffentlichte Wallgren eine Studie (86,87). Dabei erbrachte die postoperative Bestrahlung in beiden Auswertungen bessere Ergebnisse als die alleinige Operation. In der Auswertung von 1984 mit 10-Jahres-Ergebnissen zeigte sich sogar ein signifikanter Vorteil zugunsten der nachbestrahlten Gruppe. Wallgren verglich nun in dieser Studie die Rezidiv-freien Überlebensraten mit den overall-survival-rates. Anhand der Überlebenskurven war deutlich zu sehen, daß der größte Teil der überlebenden, nachbestrahlten Patientinnen krankheitsfrei war, während von den nicht bestrahlten Patientinnen ungefähr 20% Rezidiv-Trägerinnen waren. Somit scheint die Strahlentherapie einen positiven Einfluß auf das Rezidiv-freie Überleben und damit auf die Lebensqualität zu haben, ohne dabei jedoch nach 10-jähriger Beobachtungszeit die Überlebenszeit zu verlängern

Hamilton (33) konnte 1974 in einer randomisierten Studie aufzeigen, daß die einfache Mastektomie mit 3-Felder-Megavoltbestrahlung genauso gute Rezidiv-freie-Überlebensraten lieferte wie die alleinige radikale Mastektomie.

Fisher (18) fand ebenfalls keinen Unterschied zwischen der radikalen Mastektomie und der einfachen Mastektomie mit Nachbestrahlung.

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium+ Fallzahl	Rezidiv-freies Überleben	
				5-Jahre	10-Jahre
Wallgren (1980) (86)	o.P. unter 71 Jahren	mod.rad. M.	N/N ⁺ 321	56%*	
		mod.rad. M.+ präop.Bestr	N/N ⁺ 316	68%*	
		mod.rad. M.+ postop.Bestr	N/N ⁺ 323	71%*	
Wallgren (1984) (87)	o.P. unter 71 Jahren	mod.rad. M.	N/N ⁺ 311		48%*
		mod.rad. M.+ präop.Bestr	N/N ⁺ 316		61%*
		mod.rad. M.+ postop.Bestr	N/N ⁺ 323		64%*
Hamilton (1974) (33)	operable Patientinnen	rad. M.	N/N ⁺ 203	64%*	
		einf. M.+ Megavolt-B.	N/N ⁺ 191	60%*	
Fisher (1985) (18)	o.P. im Stad. T ₁₋₂ N ₀₋₁ nach UICC	einf. M.+ Axillausr. bei N ⁺	N 365		56%
		einf. M.+ Megavolt-B.	N ⁻ 352 N ⁺ 294		65% 40%
		rad. M.	N ⁻ 362 N ⁺ 292		60% 45%

*aus der Kurve entnommen

Tab.51: Studien zum Rezidiv-freien Überleben

Weichselbaum (89) publizierte 1976 eine retrospektive Studie mit Rezidiv-freien Überlebensraten von Patientinnen im Stadium I-III nach UICC. Bei 69% der Patientinnen wurde eine radikale Mastektomie nach Halsted durchgeführt, bei 31% eine modifiziert radikale Mastektomie oder eine einfache Mastektomie. Mit dem 4 MeV-Linearbeschleuniger wurden 45 Gy auf die Parasternal- und Supraclavicularregion und auf die Brustwand appliziert. Nur wenn mehr als 50% der axillären Lymphknoten befallen waren, wurde auch das Axillarfeld mitbestrahlt. Die Bestrahlung war somit schonender als die sonst üblichen Bestrahlungen. Im Stadium I lebten nach 5 Jahren noch 69% rezidivfrei, im Stadium II 50%, im Stadium III noch 35%.

Ähnlich gute Ergebnisse lieferte 1982 Toonkel (79). Er stellte die postoperative Bestrahlung der axillären, supraclaviculären und der parasternalen Lymphknoten der Lymphknoten- und Brustwandbestrahlung gegenüber. Er konnte in dieser retrospektiven Studie feststellen, daß die zusätzliche Brustwandbestrahlung die Rezidiv-freien Überlebensraten durchschnittlich um 10% in jedem Stadium erhöhte.

Høst und Brennhovd (39) konnten in ihrer randomisierten Langzeitstudie von 1986 feststellen, daß die Patientinnen im Stadium II nach UICC, die postoperativ mit Co-60 nachbestrahlt wurden, signifikant bessere Rezidiv-freie-Überlebensraten aufwiesen als jene Patientinnen, die keine oder eine Röntgennachbestrahlung erhielten. Høst und Brennhovd beobachteten, daß die postoperative Co-60-Gammastrahlung zwar die Rezidiv-freien Überlebensraten nicht aber die overall-survival rates positiv beeinflußt. Høst und Brennhovd erklärten sich diese Tatsache, daß bei den Patientinnen, die nach der Operation die letztlich lebensbestimmenden Fernmetastasen entwickelten, bereits vor Therapiebeginn eine disseminierte Tumoraussaat im Körper erfolgt war. So scheint eine noch intensivere lokale Behandlung keinen lebensverlängerenden Effekt zu haben.

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium+ Fallzahl	Rezidiv-freies Überleben	
				5 Jahre	10 Jahre
Weichselbaum (1976) (89)	o.P.nach den Kriterien v. Haagensen + St. III n.UICC	mod.rad.M. oder rad.M. Elektr.B.	St. I 206	69%	
			St. II 88	50%	
			St. III 58	35%	
Toonkel (1982) (79)	o.P. St. I- III nach UICC	mod.rad.M. oder rad.M. Co-60-B. d.Lymph- region	St. I	76%*	
			St. II 272	57%*	
			St. III	22%*	
		mod.rad.M. oder rad.M. Co-60-B. d.Lymph- region+ Thorax	St. I St. II 544 St. III	88%* 64%* 40%*	
Høst und Brennhovd (1986) (39)	o.P.nach den Kriterien v. Haagensen	rad.M. Kontroll- gruppe 1	N ⁻ 172 N ⁺ 92	84%* 53%*	62%* 37%*
			N ⁻ 186 N ⁺ 91	86%* 55%*	64%* 42%*
		rad.M.+ Röntgenb.	N ⁻ 173 N ⁺ 109	84%* 56%*	63%* 44%*
			N ⁻ 170 N ⁺ 95	82%* 65%*	69%* 56%*
				Rezidiv-freies Überleben	
				5 Jahre	9 Jahre
Ergebnisse dieser Untersuchung (1985)	o.P. St. I- III nach UICC	mod.rad.M. oder rad.M. Co-60-B.	St. I 63	81%	72%
			St. II 265	65%	49%
			St. III 79	37%	19%
			N ⁻ 173 N ⁺ 243	79% 52%	61% 38%

*aus der Kurve entnommen

Tab.52: Studien zum Rezidiv-freien Überleben und Ergebnisse dieser Untersuchung

5.5. Studien mit korrigierten Überlebensraten

Korrigierte Überlebensraten sind Überlebensraten, bei deren Berechnung nur die tatsächlich am Tumor verstorbenen Patientinnen berücksichtigt werden. Die Ergebnisse dieser Art von Überlebensraten sind besser als die Ergebnisse der overall-survival rates bzw. crude survival-rates, bei denen alle verstorbenen Patientinnen miteinbezogen sind. In den meisten prospektiven und retrospektiven Studien werden keine korrigierten Überlebensraten berechnet, da die Tumorbestimmung große methodische Schwierigkeiten mit sich bringt und keine wesentlich neuen Erkenntnisse liefert.

Nikkanen (56) veröffentlichte 1981 in seiner retrospektiven Studie mit 5- und 10-Jahres-Ergebnissen nicht nur crude-survival rates, sondern auch korrigierte Überlebensraten. Die Untersuchung umfaßte alle operierten Patientinnen in den Stadien I-IV nach UICC. Die radikale Mastektomie nach Halsted war mit 80% am häufigsten im Kollektiv vertreten. 60% der Patientinnen wurden mit konventioneller Röntgenstrahlung nachbehandelt, 40% mit Co-60-Gammastrahlung. 157 Patientinnen erhielten zusätzlich eine Chemotherapie. Nikkanen ermittelte korrigierte 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 87% und 82% im Stadium I, von 66% und 53% im Stadium II und 29% und 16% im Stadium III. Im Vergleich dazu betrugen die crude survival rates für das Stadium I 83% und 76%, für das Stadium II 64% und 47% und für das Stadium III 29% und 14%. Nikkanen stellte auch korrigierte Überlebensraten bezüglich des Alters auf. Dabei stellte er fest, daß die Patientinnen unter 50 Jahre, sowohl bei den crude-survival rates, als auch bei den corrected survival rates, bessere Überlebensraten aufwiesen als die Patientinnen über 65 Jahre.

In Tabelle 53 sind die Ergebnisse der Studie von Nikkanen und die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt.

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium+ Fallzahl	Korrigierte Überlebensraten 5 Jahre 10 Jahre (crude survival rates)	
Nikkanen (1981) (56)	o.P. im St. I-IV nach UICC	rad.M.+ Röntgen-+ Co-60-Bestr.	St. I 113	87%(83%)	82%(76%)
			St. II 352	66%(64%)	53%(47%)
			St. III 104	29%(29%)	16%(14%)
			St. IV 21	5%(5%)	0%(0%)
				Korrigierte Überlebensraten 5 Jahre 9 Jahre (crude survival rates)	
Ergebnisse dieser Untersuchung (1985)	o.P. im St. I-III nach UICC	mod.rad.M.+ oder rad.M.+ Co-60-Bestr.	St. I 63	92%(88%)	83%(76%)
			St. II 265	79%(74%)	69%(57%)
			St. III 79	47%(44%)	29%(27%)

Tab.53: Studie mit korrigierten Überlebensraten und Ergebnisse dieser Untersuchung, in Klammern sind zum Vergleich die crude survival-rates angegeben

5.6. Ergebnisse dieser Untersuchung und vergleichbare Studien

In dieser Untersuchung wurden von 841 Patientinnen, die von 1968-1979 an der Radiologischen Klinik der LMU München postoperativ nachbestrahlt wurden, 5- und 10 Jahres-crude-survival-rates bestimmt. Von den Patientinnen, 422 an der Zahl, die von 1975-1979 behandelt wurden, konnten zusätzliche Angaben über Menopausenstatus, Strahlendosis, Rezidiv-Freiheit und Todesursache ermittelt werden. Von diesem Teilkollektiv sind im Ergebnisteil ebenfalls crude-survival rates in Abhängigkeit von der Tumorgroße und vom Lymphknotenbefall dargestellt. In der Diskussion werden aber nur die crude-survival-rates erwähnt, die neue Aspekte liefern, wie zum Beispiel die crude survival-rates in Abhängigkeit vom Menopausenstatus und von der Strahlendosis. Crude survival-rates eignen sich, im Gegensatz zu den korrigierten Überlebensraten, wegen ihrer Objektivierbarkeit besonders gut zum Vergleich mit anderen Studien. Die Darstellung der gesund überlebenden Patientinnen in Form von Rezidiv-freien Überlebensraten stellt eine gute Möglichkeit der Dokumentation einer Therapie dar. Somit finden sich in dieser Diskussion 5- und 10-Jahres-Überlebensraten, die sich auf alle 841 Patientinnen beziehen, und 5- und 9-Jahres-Überlebensraten, die sich auf die Patientinnen beziehen, die von 1975-1979 behandelt wurden. Alle Überlebensraten wurden nach der Methode von Cutler-Ederer mit dem für Nicht-Informatiker gut zu handhabenden Savod-Q-Programm errechnet. Leider können mit diesem Programm keine Signifikanzen berechnet werden. Ebenso konnte in dieser Untersuchung der Logrank-Test von Mantel-Haenszel nicht angewendet werden, da die Voraussetzungen für diesen Test, nämlich genaue Angaben und Daten, in dieser retrospektiven Erhebung nicht gegeben waren. Bei unsicheren Angaben sollte auf analytische Angaben zugunsten beschreibender Verfahren verzichtet werden.

In der Diskussion werden nun die Ergebnisse dieser Untersuchung den Ergebnissen anderer Studien gegenübergestellt. Dabei wurden nur solche Studien ausgewählt, in welchen die

TNM-Klassifikation nach UICC verwendet wurde, in welchen nach heutiger Auffassung eine suffiziente Bestrahlung erfolgte, und in welchen zur Berechnung der Überlebensraten die Methode von Cutler-Ederer oder Kaplan-Meier angewandt wurde. Wenn in dieser Diskussion von Überlebensraten gesprochen wird, ohne diese näher zu definieren, sind crude-survival-rates gemeint.

Wie in vielen klinischen Studien konnte auch in der eigenen Untersuchung gezeigt werden, daß Tumorgröße und metastatischer Lymphknotenbefall wesentlich die Prognose der am Mammacarcinom erkrankten Patientin bestimmen. Patientinnen mit großen Tumoren hatten eine wesentlich schlechtere Lebenserwartung als Patientinnen mit kleinen Tumoren. In der eigenen Untersuchung lagen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei den T_1 -Tumoren bei 85% und 72%, bei den T_2 -Tumoren bei 71% und 54% und bei den T_3 -Tumoren nur mehr bei 45% und 29%. Dabei waren die T_2 -Tumoren mit 56% am häufigsten im Krankengut vertreten. Vor allem der metastatische Befall der lokoregionären Lymphknoten brachte eine wesentliche Verschlechterung der Überlebensraten. Knapp über die Hälfte der Patientinnen in dieser Studie hatten bereits Lymphknotenmetastasen. So betrugen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall 84% und 67% und für die Patientinnen mit Lymphknotenbefall nur mehr 58% und 41%. Schlüsselte man den positiven Lymphknotenstatus näher auf, so zeigte sich, daß die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten mit zunehmender Ausdehnung des Lymphknotenbefalls rapide absanken. Bei N_1 -Lymphknotenbefall betrugen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 60% und 43%, bei $N_{2,3}$ Lymphknotenbefall lediglich 34% und 17%.

Der Stadieneinteilung wurde die TNM-Klassifikation nach UICC zugrunde gelegt. 60% der Patientinnen befanden sich bereits im Stadium II, 19% im Stadium III und nur 15% im prognostisch günstigen Stadium I. Patientinnen im Stadium IV, das heißt also mit Fernmetastasen wurden in diese Untersuchung nicht aufgenommen. Trotz des Überwiegens der Stadien II und III konnten an der Radiologischen Klinik der LMU München recht gute 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 70% und 54% erzielt werden. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für das Stadium I

betrugen 88% und 76%, für das Stadium II 74% und 57% und für das Stadium III 44% und 27%.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch andere Autoren. Eine Übersicht über die einzelnen Studien gibt Tabelle 54.

Høst und Brennhovd (39) ermittelten 1986 in einer randomisierten Studie gute 5- und 10-Jahres crude-survival-rates von 88% und 75% für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und von 77% und 59% für Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Die Patientinnen wurden radikal mastektomiert und anschließend mit Co-60 nachbestrahlt. Die Ergebnisse von Høst und Brennhovd sind vor allem für die Patientinnen mit Lymphknotenbefall besser als die Ergebnisse dieser Untersuchung. Eine Erklärung dafür konnte sein, daß in der Studie von Høst und Brennhovd nur operable Patientinnen nach den Kriterien von Haagensen (28) aufgenommen wurden. Das würde aber bedeuten, daß sich die Ergebnisse nur auf Patientinnen in prognostisch günstigeren Stadien beziehen. Auch Fisher (18) nahm in seine randomisierte Studie von 1985 nur Patientinnen in den Stadien I und II nach UICC auf. Er beobachtete eine Gruppe von Patientinnen nach einfacher Mastektomie und Megavoltnachbestrahlung 10 Jahre lang. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patientinnen mit Lymphknotenbefall waren mit 58% und 39% nahezu identisch mit den Überlebensraten der eigenen Untersuchung. Die Überlebensraten für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall waren dagegen etwas schlechter.

Bezüglich der Therapieergebnisse am M.D.Anderson Hospital in Houston, Texas, wurden von 1980-1984 drei retrospektive Studien veröffentlicht. In allen drei Studien wurde mit Co-60 und einer Dosis von 50 Gy nachbestrahlt. In die erste Studie von Fletcher (51) wurden alle operierten Patientinnen aufgenommen, die von 1959-1972 am M.D.Anderson Hospital behandelt wurden. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall waren besser als die Ergebnisse dieser Studie. Der Unterschied ist vor allem im Stadium N⁺ besonders deutlich.

Rodger (62) veröffentlichte 1983 ähnliche 5- und 10-Jahres-Ergebnisse wie Fletcher (51). Seine Studie umfaßte alle Pa-

tientinnen, die von 1955-1976 am M.D.Anderson Hospital behandelt wurden.

Montague (50) ermittelte in einer dritten Studie gute 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach segmentaler Mastektomie mit Axillausräumung und anschließender Co-60-Bestrahlung. Eingang in diese Studie fanden alle operierten Patientinnen im Stadium I und II nach UICC. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betrugen für das Stadium I 85% und 78% und für das Stadium II 78% und 73%. Die Studie von Montague lieferte trotz eingeschränkter Operation gute Ergebnisse. Außerordentlich gut war die 10-Jahres-Überlebensrate im Stadium II.

In Weichselbaums Studie (89) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I nach UICC 76%, im Stadium II 79% und im Stadium III 57%. Besonders gut war das Ergebnis im Stadium III. Es scheint jedoch, daß das von Weichselbaum beschriebene Stadium III nicht mit dem Stadium III nach UICC übereinstimmt.

Nikkanen (56) berichtete 1981 von 5- und 10-Jahres-Ergebnissen in einer retrospektiven Studie. Die Untersuchung umfaßte alle operierten Patientinnen in den Stadien I-IV nach UICC. Die radikale Mastektomie nach Halsted war mit 80% am häufigsten im Kollektiv vertreten. 60% der Patientinnen wurden mit konventioneller Röntgenbestrahlung nachbestrahlt, 40% mit Co-60-Gamma-Strahlen. 157 Patientinnen erhielten zusätzlich eine Chemotherapie. Nikkanen ermittelte 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 83% und 76% im Stadium I. Im Stadium II und III fanden sich jedoch schlechtere Überlebensraten als in der eigenen Untersuchung. Weiterhin stellte Nikkanen fest, daß die jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren bessere Überlebensraten aufwiesen als die über 65-jährigen Patientinnen. Dies konnte Nikkanen nicht nur an den crude-survival-rates, sondern auch an den korrigierten Überlebensraten beobachten. Auch die eigene Studie untersuchte den Einfluß des Alters auf die Überlebensraten. Dazu wurden drei beliebige Altersklassen gewählt, die Altersklasse der bis 49-Jährigen, die der 50-64-Jährigen und die der über 65-Jährigen. 68% der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Operation bereits über 50 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 25 Jahre alt, die älteste 91. Die Überlebensraten der bis 49-

Jährigen waren nahezu identisch mit den Überlebensraten der 50-64-Jährigen. Danach lebten nach 5 Jahren noch 74%, nach 10 Jahren noch 60%. Die über 65-Jährigen schnitten mit 5- und 10 Jahres-Überlebensraten von 61% und 37% schlechter ab als die Patientinnen der anderen Altersklassen. Bezüglich dieser Frage stellte Clark (14) fest, daß vor allem die 35-64-Jährigen und die über 70-Jährigen die besten Überlebensraten aufwiesen.

Über die Frage, ob der Menopausenstatus einen Einfluß auf die Lebenserwartung beim Mammacarcinom hat, gehen die Meinungen auseinander. Hamilton (33) beobachtete schlechtere Überlebensraten in der Postmenopause. Nach Valagussa (81) waren die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bezüglich des Menopausenstatus nicht signifikant verschieden, wenn der Lymphknotenstatus berücksichtigt wurde. In der eigenen Untersuchung wiesen nach 9 Jahren Beobachtungszeit die prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit 75% bessere crude-survival-rates auf als die postmenopausalen Patientinnen (64%). Bei positivem Lymphknotenbefall fiel das Ergebnis gerade umgekehrt aus, so schnitten die postmenopausalen Patientinnen mit Lymphknotenbefall mit 46% besser ab als die prämenopausalen Patientinnen mit Lymphknotenbefall (35%). Vergleicht man nun die prä- und postmenopausalen Patientinnen anhand von Rezidiv-freien- und korrigierten Überlebensraten, so finden sich bei beiden nahezu identische Ergebnisse. So lebten von den Patientinnen in der Prämenopause nach 9 Jahren noch 49,4% rezidiv-frei und von den Patientinnen in der Postmenopause noch 48,4% rezidiv-frei. Bei den korrigierten Überlebensraten schnitten die prämenopausalen Patientinnen mit 63,0% genauso gut ab wie die postmenopausalen Patientinnen (63,8%). Anhand der korrigierten Überlebensraten scheinen jüngere Patientinnen, falls man den Menopausenstatus als Altersgrenze betrachtet, eine genauso gute Lebenserwartung zu haben wie ältere Patientinnen, beziehungsweise Ältere eine gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit aufzuweisen wie Jüngere. Dabei muß berücksichtigt werden, daß der Anteil der Lymphknoten-positiven Fälle bei den postmenopausalen Patientinnen mit 62% größer war als bei den prä-

menopausalen Patientinnen (51%).

Die Abhängigkeit der Prognose des Mammacarcinoms von der Tumorlokalisation konnte in der eigenen Untersuchung kaum beurteilt werden, da der Anteil der unbekannten Lokalisationen mit 40% zu groß war.

Bei den Patientinnen, bei denen das HSIAX-Feld nur mit 40 Gy MD statt mit 48 Gy MD bestrahlt wurde, fanden sich unerklärlicherweise bessere 5- und 9 Jahres-crude-survival-rates sowie Rezidiv-freie Überlebensraten. Bei diesem Kollektiv, 64 an der Zahl, handelte es sich ausschließlich um Privatpatientinnen. Eventuell handelte es sich hier um eine Gruppe mit besonders günstigen Prognosefaktoren.

Autoren	Patientinnen	Therapie	Stadium und Fallzahl	Überlebensraten	
				5-Jahre	10-Jahre
Fisher (1985) (18)	o.P. im Stad. T ₁₋₂ N ₀₋₁ nach UICC	einfache M.+ Megavolt-T.	N ⁻ 352	74%	59%
			N ⁺ 294	58%	39%
Høst und Brennhovd (1986) (39)	o.P.nach den Kriterien von Haagensen	rad.M.+ Co-60-Bestr.	N ⁻ 170	88%*	75%*
			N ⁺ 95	77%*	59%*
Fletcher (1980) (23)	operable Patientinnen	rad.M.+ postop. Co-60-Bestr.	N ⁻ 134	87%	76%
			N ⁺ 234	67%	47%
Rodger (1983) (62)	operable Patientinnen	rad.M.+ postop. Co-60-Bestr.	N ⁻ 297	84%*	75%
			N ⁺ 73/	64%*	44%
Montague (1984) (50)	o.P. im St.I/II nach UICC	segment.M.+ Axillausr.+ Co-60-Bestr.	St. I 134	85%	78%
			St. II 157	78%	73%
Weichselbaum (1976) (89)	o.P.nach den Kriterien von Haagensen + St. III n.UICC	mod.rad.M. rad.M.+ Elektronen-	St. I 206	76%	
			St. II 88	79%	
			St. III 58	57%	
Nikkanen (1981) (56)	operable Patientinnen St.n.UICC	rad.M.+ Röntgen u. Co-60-Bestr.	St. I 113	83%	76%
			St. II 352	64%	47%
			St. III 104	29%	14%
			St. IV 21	5%	
			Gesamt 590	59%	45%
			<50 J. 160	72%	63%
			50-64 235	60%	45%
			>65 J. 195	48%	31%
Ergebnisse dieser Untersuchung (1985)	operable Patientinnen St.n.UICC	mod.rad.M. rad.M.+ Co-60-Bestr.	Gesamt 841	70%	54%
			N ⁻ 390	84%	67%
			N ⁺ 436	58%	41%
			St. I 128	88%	76%
			St. II 507	74%	57%
			St. III 162	44%	27%
			<50 J. 270	72%	61%
			50-64 350	74%	60%
			>65 J. 221	61%	37%

*aus der Kurve entnommen

Tab.54: Studien und Ergebnisse dieser Untersuchung (crude-survival-rates)

Studien zum Rezidiv-freien Überleben und Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 52 dargestellt.

Die Raten für das Rezidiv-freie Überleben nach 5 und 9 Jahren, die ziemlich genau die Zahl der gesund lebenden Patientinnen widerspiegeln, denn lediglich 3 Patientinnen entwickelten nach der Therapie eines lokoregionären Rezidivs keine Fernmetastasierung als Zeichen einer Tumorprogredienz, betrugen für das Stadium I 81% und 72%, für das Stadium II 65% und 49% und für das Stadium III 37% und 19%. Ähnliche 5-Jahres-Rezidiv-freie-Überlebensraten fand auch Toonkel (79); Stadium I 88%, Stadium II 64% und Stadium III 40%. Die 5-Jahres-Rezidiv-freien-Überlebensraten bezüglich der Stadien nach UICC waren bei Weichselbaum (89) schlechter als in dieser Untersuchung. Daß sowohl die Tumorgroße, als auch der Lymphknotenbefall die Überlebensraten beeinflußt, bestätigte sich auch in den Rezidiv-freien Überlebensraten. So lebten von den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 9 Jahren noch 79% bzw. 61% rezidiv-frei, mit Lymphknotenbefall noch 52% bzw. 38%. Høst und Brennhovd (39) fanden bezüglich des Lymphknotenstatus bessere 5-Jahres-Rezidiv-freie Überlebensraten von 82% ohne Lymphknotenbefall und von 65% mit Lymphknotenbefall. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, scheinen Høst und Brennhovd jedoch vor allem Patientinnen in prognostisch günstigeren Stadien in ihre Studie aufgenommen zu haben. Bezüglich der Tumorgroße ergaben sich in der eigenen Untersuchung für die T_1 -Tumoren Rezidiv-freie Überlebensraten von 81% und 74%, für die T_2 -Tumoren von 59% und 44% und für die $T_{3,4}$ -Tumoren von 43% und 23%.

Bei den 422 Patientinnen, die von 1975-1979 postoperativ nachbestrahlt wurden, konnte die Todesursache bestimmt werden. Dabei zeigte sich, daß von den verstorbenen Patientinnen immerhin 20% nicht an ihrem Tumor starben, 68% starben aufgrund von Metastasen oder lokaler Tumorprogredienz. Bei 12% der Patientinnen konnte die Todesursache nicht eindeutig beurteilt werden. Diese Patientinnen, 19 an der Zahl, wurden jedoch bei der Berechnung der korrigierten Überlebensraten mitberücksichtigt, da davon ausgegangen werden muß, daß auch sie am Tumor verstor-

ben sind. Korrigierte Überlebensraten berücksichtigen nur die am Tumor verstorbenen Patientinnen und liefern deshalb etwas günstigere Überlebensraten als crude-survival-rates, ohne dabei an den bekannten Ergebnissen etwas zu ändern. In Tabelle 53 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung den Ergebnissen von Nikkanen (56) gegenübergestellt. So betrugen in dieser Untersuchung die korrigierten 5- und 9-Jahres-Überlebensraten für das Stadium I 92% und 83%, für das Stadium II 79% und 69% und für das Stadium III 47% und 29%. Für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall konnten Raten von 90% und 79%, für Patientinnen mit Lymphknotenbefall von 66% und 50% ermittelt werden. Nikkanens (56) korrigierten 5-Jahres-Überlebensraten bezüglich den Stadien nach UICC sind etwas schlechter als die Ergebnisse dieser Untersuchung. Diesbezüglich sei nochmals darauf hingewiesen, daß sich korrigierte Überlebensraten aufgrund methodischer Schwierigkeiten bei der Todesursachenbestimmung zum Vergleich mit anderen Studien nicht besonders gut eignen.

6.

ZUSAMMENFASSUNG

An der Radiologischen Klinik der LMU München wurden von 1968-1979 rund 900 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammacarcinom postoperativ nachbestrahlt. 841 Patientinnen in den Stadien I-III nach UICC fanden Eingang in diese Untersuchung. Die chirurgische Primärbehandlung der Patientinnen war uneinheitlich. Bis 1975 war die weitaus am häufigsten durchgeführte Operation die klassische radikale Mastektomie nach Rotter und Halsted. Ab 1976 löste die modifiziert radikale Mastektomie die radikale Mastektomie ab. Die 841 Patientinnen wurden an rund 20 chirurgischen und gynäkologischen Kliniken im Großraum München operiert. Alle Patientinnen wurden nach einem festen Bestrahlungsschema mit einer Co-60-Anlage nachbestrahlt. Dabei wurden drei Felder separat erfaßt. Auf ein ventrales Stehfeld, das die Lymphknoten des Halses, die Infra- und Supraclavicularregion und die Axillaspitze erfaßte, wurden 48 Gy MD in 4 Wochen appliziert. Über zwei tangential Gegenfelder wurden Thoraxwand und retrosternale Lymphknoten unter möglicher Schonung der Lunge mit jeweils 40 Gy MD bestrahlt. Lediglich bei einem kleinen Teilkollektiv (n=64) wurde der Bestrahlungsplan geändert. Bei diesen Patientinnen wurde das HSIAX-Feld nur mit 40 Gy MD anstatt mit 48 Gy MD bestrahlt. Bei den Patientinnen, bei denen eine Tumorprogredienz stattfand, wurde eine Nachbehandlung sei es in Form einer Nachbestrahlung, einer Hormontherapie oder einer Zytostatikatherapie angeschlossen. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen (52%) konnte vor der Behandlung ein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Für die Stadieneinteilung wurde die TNM-Klassifikation nach UICC zugrunde gelegt. 60% der Patientinnen befand sich bereits im Stadium II ($T_{1-2}N_1$ und T_2N_0), 19% im Stadium III ($T_{1-3}N_{2-3}$ und $T_{3-4}N_0$) und nur 15% im prognostisch günstigen Stadium I (T_1N_0). Die häufigsten TN-Kombinationen waren T_2N_1 mit 28% und T_2N_0 mit 26%. 0,7% aller Patientinnen hatten initial ein bilaterales Mammacarcinom, bei 5,6% der Fälle entwickelte sich im Laufe der Zeit ein Carcinom der anderen Brust.

Diese 841 Patientinnen wurden nun bis zum Stichtag 30.06.1984 nachbeobachtet. Die 419 Patientinnen, die von 1968-1974 nach bestrahlt wurden, wurden bis zur Vollendung des 10-Jahreszeitraumes nachverfolgt. Bei den 422 Patientinnen, die von 1975-1979 behandelt wurden, lag die Operation am Stichtag erst 5-9 Jahre zurück. In den wenigen Fällen, in denen am 30.06.1984 noch keine 5 Jahre seit der Operation vergangen waren, wurde die Nachbeobachtung noch über den 30.06.1984 hinaus bis zur Vollendung des 5 Jahreszeitraumes fortgesetzt. Von allen 841 Patientinnen konnten nun retrospektiv 10-Jahres-crude-survival-rates bei einer Aufklärungsquote von 95,1% ermittelt werden. Von den Patientinnen, die von 1975-1979 nachbestrahlt wurden, konnten zusätzlich Angaben über Menopausenstatus, Rezidiv-Freiheit und Todesursache erhalten werden. Von diesem Teilkollektiv konnten neben 9-Jahres-crude-survival-rates nun auch 9-Jahres-Rezidiv freie Überlebensraten und korrigierte 9-Jahres-Überlebensraten berechnet werden. Die Überlebensraten wurden nach der Methode von Cutler-Ederer bestimmt. Signifikanzberechnungen wurden nicht angestellt. Von den einzelnen Kliniken wurde jeweils nur ein Teil der Patientinnen zur Nachbestrahlung an die Radiologische Klinik der LMU München überwiesen. Es handelt sich somit nicht um ein repräsentatives Teilkollektiv. Außerdem muß angesichts der Vielzahl verschiedener Operateure und Pathologen die Vergleichbarkeit der Angaben kritisch betrachtet werden. Daher sollte bei unsicheren Angaben auf analytische Angaben zugunsten beschreibender Verfahren verzichtet werden.

Die an der Radiologischen Klinik der LMU München ermittelten Überlebensraten sind mit denen anderer Zentren vergleichbar. Trotz des Überwiegens der Stadien II und III nach UICC im Patientengut konnten recht gute 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 70% und 54% erzielt werden. Schlüsselt man die Ergebnisse nach dem Lymphknotenbefall auf, so lebten von den Patientinnen mit Lymphknotenbefall nach 5 bzw. 10 Jahren noch 58% bzw. 41% und von den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall noch 84% bzw. 67%. Die 5- und 10-Jahres-crude-survival-rates bezüglich der Stadien nach UICC betrugen für das Stadium I 88% und 76%,

für das Stadium II 74% und 57% und für das Stadium III 44% und 27%. Für die häufigsten TN-Kombinationen konnten folgende crude survival-rates bestimmt werden: I_2N_0 83% und 65%; I_2N_1 64% und 49%. Die Raten für das Rezidiv-freie Überleben betrugen nach 5 bzw. 9 Jahren für das Stadium I 81% bzw. 72%, für das Stadium II 65% bzw. 49% und für das Stadium III 37% bzw. 19%. Bezüglich des Lymphknotenstatus konnten bei negativem Lymphknotenbefall Rezidiv-freie Überlebensraten von 79% und 61% und bei positivem Lymphknotenbefall von 52% und 38% berechnet werden. Die Untersuchung der Todesursache im Teilkollektiv erbrachte, daß von den verstorbenen Patientinnen immerhin 20% nicht an Metastasen oder einer lokalen Tumorprogredienz gestorben sind. Bei der Berechnung der korrigierten Überlebensraten wurden nicht nur die tatsächlich am Tumor verstorbenen Patientinnen berücksichtigt, sondern auch die Patientinnen, deren Todesursache nicht eindeutig geklärt werden konnte, da davon ausgegangen werden muß, daß auch sie am Tumor verstorben sind. Die korrigierten 5- und 9-Jahres-Überlebensraten betrugen für das Stadium I 92% und 83%, für das Stadium II 79% und 69% und für das Stadium III 47% und 29%. Für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall konnten korrigierte Überlebensraten von 90% und 79%, für Patientinnen mit Lymphknotenbefall von 66% und 50% ermittelt werden. Die Abhängigkeit der Prognose von der Tumorlokalisation konnte in der eigenen Untersuchung kaum beurteilt werden, da der Anteil der unbekannten Lokalisationen mit 40% zu groß war. Bei den Patientinnen, bei denen das HSIx-Feld nur mit 40 Gy MD anstatt mit 48 Gy MD bestrahlt wurde, fanden sich unerklärlicherweise bessere 5- und 9-Jahres-crude survival-rates sowie Rezidiv-freie Überlebensraten. Möglicherweise stellt diese Gruppe eine Auslese mit günstigen Prognosefaktoren dar.

Wie die Literatur zeigt, ist die Stellung der postoperativen Bestrahlung nach ablativer Operation derzeit stark umstritten. Ein Einfluß der Bestrahlung auf das Überleben konnte im Vergleich mit unterschiedlich radikalen Operationen bislang nicht gesichert werden. Die Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens scheint dagegen gesichert. Wichtigste Voraussetzung für

eine erfolgreiche Bestrahlung ist eine ausreichend hohe Dosierung, wobei nach allgemeiner Meinung eine Dosis von mindestens 45 Gy erreicht werden sollte. Die guten Ergebnisse an der Radiologischen Klinik der LMU München bestätigen, daß dort eine effiziente Strahlentherapie durchgeführt wird.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Amalric, R., F. Santamaria, F. Robert, J. Seigle, C. Alt-schuler, J. M. Kurtz, H. Brandone, Y. Avme, J. F. Pollet
R. Burmeister, R. Abed:
Radiation therapy with or without primary limited
surgery for operable breast cancer
A 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute.
Cancer 49, 30-34 (1982)
2. Atkins, H., J. L. Hayward, D. Klugman, A. B. Eayte:
Treatment of early breast cancer:
A report after ten years of clinical trial
Br. Med. J. 2, 423-429 (1972)
3. Baeza, M. R., J. Arraztoa, J. Solé, R. Rodriguez:
Conservative surgery followed by radical radiotherapy
in the management of stage I carcinoma of the breast
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 8, 1775-1780 (1982)
4. Balwajder, I., P. P. Antich, J. Boland:
An analysis of the role of radiotherapy alone and in
combination with chemotherapy and surgery in the
management of advanced breast cancer
Cancer 51, 574-580 (1983)
5. Bendel, V., A. Emminger, K. Renner:
Adjuvante Therapie beim Mammakarzinom (high risk).
Randomisierte Studie: Strahlentherapie versus Kombination
von Strahlentherapie und Chemotherapie (SKIT)
Strahlentherapie 160, 31-34 (1984)
6. Bishop, H. M., R. W. Blamey, C. W. Elston, J. L. Haybittle:
Relationship of oestrogen-receptor status to survival
in breast cancer
Lancet 2, 283-290 (1979)

7. Bitran, J. D., R. K. Desser, C. M. Shapiro, A. Michel, M. F. Kozloff, A. A. Billings, W. Recent:
Response to secondary therapy in patients with adenocarcinoma of the breast previously treated with adjuvant chemotherapy
Cancer 51, 381-384 (1983)
8. Bruce, J.:
Operable cancer of the breast:
A controlled clinical trial
Cancer 28, 1443-1452 (1971)
9. Brunner, K. W., A. Goldhirsch, R. Joss, R. W. Sonntag, L. Tschopp:
Resultate und Indikationen der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom
Schweiz. med. Wschr. 111, 838-845 (1981)
10. Bucalossi, V., U. Veronesi, L. Zingo, C. Cantu:
Enlarged mastectomy for breast cancer:
Review of 1213 cases
Am. J. Roentgol. 111, 119-122 (1971)
11. Byar, D. P., W. L. Sears, W. L. Mc Guire:
Relationship between estrogen-receptor values and clinical data in predicting the response to endocrine therapy for patients with advanced breast cancer
Europ. J. Cancer 15, 299-305 (1979)
12. Castrup, W., M. Wannenmacher:
Die Strahlenpneumonitis nach Hochvolttherapie des Mammakarzinoms
Röntgen-bl. 30, 182-187 (1977)
13. Cocconi, G., V. de Lisi, C. Boni, P. Mori, P. Malacarne, D. Amadori, E. Giovanelli:
Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer
Cancer 51, 581-588 (1983)

14. Clarc, R. H., R. H. Wilkinson, L. J. Mahoney, J. G. Reid,
W. D. Mac Donald:
A 21 year experience with conservative surgery and
radiation
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 8, 967-975 (1982)
15. Cutler, S. J., F. Ederer:
Maximum utilization of the life table method in
analyzing survival
J. Chronic. Dis. 8, 699-712 (1958)
16. Donegan, W. L.:
The influence of untreated internal mammary
metastases upon the course of mammary cancer
Cancer 39, 533-538 (1977)
17. Easson, E. C.:
Postoperative radiotherapy in breast cancer.
In: Forest, A. P. M., P. B. Kunkler (Eds.):
Prognostic factors in breast cancer
Edinburg, London: E. S. Livingston Ltd. (1968)
18. Fisher, B., C. Redmond, E. R. Fisher, M. Bauer, N. Wolmark
L. Wickerham, M. Deutsch, E. Montague, R. Margoless,
R. Foster:
Ten-year results of a randomized clinical trial com-
paring radical mastectomy and total mastectomy with or
without radiation
New Engl. J. Med. 312, 674-681 (1985)
19. Fisher, B., N. H. Slack, P. J. Cavanaugh, B. Gardner,
R. G. Ravdin:
Postoperative radiotherapy in the treatment of breast
cancer:
Results of the National surgical adjuvant breast pro-
ject clinical trial
Ann. Surg. 172, 711-732 (1970)

20. Fisher, B., M. Bauer, R. Margolese, R. Poisson, Y. Pilchi, C. Redmond, E. Fisher, N. Wolmark, M. Deutsch, E. Montague, E. Saffer, L. Wickerham, H. Lerner, A. Glass, H. Shibata, P. Deckers, A. Ketcham, R. Oishi, I. Russell:

Five-year results of a randomized trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer

New. Engl. J. Med. 312, 666-673 (1985)

21. Fisher, B., C. Redmond, A. Brown, N. Wolmark, J. Wittliff, E. R. Fisher, D. Plotkin, D. Bowman, S. Sachs, J. Wolter, R. Frelick, R. Desser, N. LiCalzi, P. Geggie, T. Campbell, E. G. Elias, D. Prager, P. Koohtz, H. Volk, N. Dimitrov, B. Gardener, H. Lerner, H. Shibata and other NSABP investigators:

Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen

New. Engl. J. Med. 305, 1-6 (1981)

22. Fisher, E. R., C. K. Redmond, H. Liu, H. Rockette, B. Fisher and NSABP investigators:

Correlation of estrogen receptor and pathologic characteristics of invasive breast cancer

Cancer 45, 349-354 (1980)

23. Fletcher, G. H., E. D. Montague, N. du V. Tapley, J. L. Barker:

Radiotherapy in the management of nondisseminated breast cancer

In: Fletcher G. H. (Ed.): Textbook of radiotherapy pp. 527-579, Philadelphia: Lea & Febiger (1980)

24. Francchia, A. A., M. D. Robinson, A. Legaspi, M. J. Greenall, D. W. Kinne, S. Groshen:

Survival in bilateral breast cancer

Cancer 55, 1414-1421 (1985)

25. Frick, H., H. Leonhardt, D. Starck:

Allgemeine Anatomie, spezielle Anatomie I

Thieme, Stuttgart, New York, 570-576 (1980)

26. Frischbier, H. J.:
Frühdiagnostik des Mammacarcinoms
Thieme, Stuttgart, New York, 3-6 (1977)
27. Günther, B.:
Das Mammacarcinom - aktuelle Aspekte und Kontroversen
Deutsches Ärzteblatt B 47, 29-33 (1982)
28. Haagensen, C. D., A. R. Stout:
Carcinoma of the breast, II criteria of operability
Ann. Surg. 118, 1032-1051 (1943)
29. Haagensen, C. D.:
Diseases of the breast
Saunders, Philadelphia, London, Toronto (1971)
30. Haagensen, C. D.:
Treatment of curable carcinoma of the breast
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 2, 975-980 (1977)
31. Hähnel, R., T. Woodings, A. B. Vivian:
Prognostic value of estrogen receptor in primary breast cancer
Cancer 44, 671-677 (1979)
32. Halsted, W. S.:
The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast
Ann. Surg. 46, 1-19 (1907)
33. Hamilton, T., A. O. Langlands, R. J. Prescott:
The treatment of the operable cancer of the breast:
A clinical trial in the South-East region of Scotland
Br. J. Surg. 61, 758-761 (1974)

34. Haybittle, J. L., R. W. Blamey, C. W. Elston, J. Johnson, P. J. Doyle, K. Griffiths:
A prognostic index in primary breast cancer
Br. J. Cancer 45, 361-366 (1982)
35. Heberer, g., W. Koley, H. Tscherne:
Chirurgie
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 218-219 (1983)
36. Herfahrt, C.:
Die Bedeutung der Radikalität für die operative Therapie des Mammacarcinoms
In: Frischbier, H. J. (Hrsg.): Frühdiagnostik des Mammacarcinoms
Thieme, Stuttgart, 180-185 (1977)
37. Høst, H., J. O. Brennhovd:
Combined surgery and radiation therapy versus surgery alone in primary mammary carcinoma. I.:
The effect of orthovoltage radiation
Acta Radiol. (Ther.), Stockholm 14, 25-32 (1975)
38. Høst, H., J. O. Brennhovd:
The effect of postoperative radiotherapy in the breast cancer
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 3, 1031-1067 (1977)
39. Høst, H., J. O. Brennhovd:
Postoperative radiotherapy in breast cancer - long-term results from the oslo study
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 12, 727-732 (1986)
40. Hultborn, K. A., B. Iornberg:
Mammary carcinoma: The biologic character of mammary carcinoma studied in 517 cases by a new form of malignancy grading
Acta. Radiol. Suppl. 196, 1-143 (1960)

41. Kaae, S., H. Johansen:
Simple mastectomy plus postoperative radiation
by the method of Mc Whirter for mammary carcinoma
Ann. Surg. 170, 895-899 (1969)
42. Kahle, W., H. Leonhard, W. Platzer:
Taschenatlas der Anatomie, Band II
Thieme Stuttgart, 78-81 (1979)
43. Klefström, P., P. Holsti, P. Gröhn, E. Heinonen, L. Holsti:
Levitasole in the treatment of stage II breast cancer:
Five-year follow-up of a randomized double-blind study
Cancer 55, 2743-2757 (1985)
44. Köster, R.:
Aussprache: Das Mammacarcinom - aktuelle Aspekte
und Kontroversen
Deutsches Ärzteblatt (B) 29, 36-37 (1983)
45. Kuttig, H., A. Liebe, G. Meybier:
Problematik und Möglichkeiten der Elektronentherapie
der parasternalen Lymphbahnen
Strahlentherapie 144, 649-655 (1972)
46. Levitt, S. H., R. B. Hugh:
Radiotherapy in the postoperative treatment of operable
carcinoma of the breast:
Part I: Critique of the clinical and biometric aspects
of the trials
Cancer 39, 924-932 (1977)
47. Lieven von, H.:
Radikale Mastektomie un Bestrahlung
(Postoperative Bestrahlung)
In: Diethelm, I. (Hrsg.):
Handbuch der medizinischen Radiologie
Springer Berlin, Heidelberg, Band'19 Teil 2, 367-419
(1982)

48. Lubarsch, O., F. Henke:
Weibliche Geschlechtsorgane.
Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie
Springer, Berlin, 273-303 (1933)
49. Meier, P., D. J. Ferguson, T. Karrison:
A controlled trial of extended radical mastectomy
Cancer 55, 880-891 (1985)
50. Montague, E. D., F. C. Ames, S. R. Schell, M. M. Romsdahl:
Conservation surgery and irradiation as an alternative
to mastectomy in the treatment of clinically favourable
breast cancer
Cancer 54, 2668-2672 (1984)
51. Montague, E. D., G. Fletcher:
The curative value of irradiation in the treatment of
non-disseminated breast cancer
Cancer 46, 995-998 (1980)
52. Mourali, N., F. Iabbane, L. R. Muenz, J. Bahi, S. Belhassen,
L. S. Kamaraju, P. H. Levine:
Preliminary results of primary systemic chemotherapy
in association with surgery or radiotherapy in rapidly
progressing breast cancer
Brit. J. Cancer 45, 367-374 (1982)
53. Muhlbauer, K.:
Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie beim
Mammakarzinom
Inauguraldissertation, Munchen (1984)
54. Nemoto, T., N. Natarjan, R. N. Bedwani, J. Vana, G. P.
Murphy:
Breast cancer in the medial half:
Results of 1978 national survey of the American College
of surgeons
Cancer 51, 1333-1338 (1983)

55. Nemoto, T. J. Vana, R. N. Bedwani, H. W. Baker, F. H. Mc Gregor, G. P. Murphy:
Management and survival of female breast cancer:
Results of a national survey of the American College of Surgeons
Cancer 45, 2917-2924 (1980)
56. Nikkanen, V., M. Linna, S. Toikkanen:
Treatment results in mammary carcinoma stages I-IV
Acta. Rad. Oncol. 20, 9-18 (1981)
57. Notter, G., J. Turesson:
Zur prä- und postoperativen Bestrahlung beim Mammakarzinom
Strahlentherapie 159, 259-266 (1983)
58. Paterson, R.:
Breast cancer: A report of two clinical trials
J. Roy. Coll. Surg. Edinburg 7, 245-254 (1962)
59. Paterson, R., M. H. russel:
Clinical trials in malignant disease. Part III
Breast cancer: Evaluation of postoperative radiotherapy
J. Fac. Radiol. 10, 175-180 (1959)
60. Regnier, R., T. H. Nguyen, D. Balikdjian, J. Lustman-Marêchal, H. Darquennes, J. Henry:
Experience of telecobalt therapy in operable breast cancer at J. Bordet Institute (1969-1975)
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 8, 1517-1523 (1982)
61. Ries, G., A. Breit:
Was ist in der strahlentherapeutischen Behandlung des Mammakarzinoms gesichert?
Krankenhausarzt 58, 847-851 (1985)
62. Rodger, A., E. D. Montague, G. Fletcher:
Preoperative and postoperative irradiation as adjunctive treatment with radical mastectomy in breast cancer
Cancer 51, 1388-1392 (1983)

63. Roseman, J. M., A. G. James:
The significance of the internal mammary lymph nodes
medially located breast cancer
Cancer 50, 1426-1429 (1982)

64. Rossi, A., G. Bonadonna, P. Valagussa, U. Veronesi:
Multimodal treatment in operable breast cancer:
Five-year results of the CMF programme
Brit. Med. J. 282, 1427-1431 (1981)

65. Rotter, J.:
Bericht über die in der von Bergmann'schen Klinik zu
Berlin von Herbst 1882 - Mai 1887 primär operierten
Fälle von Brustkrebs
Munch. med. Wschr. 34, 971-972 (1887)

66. Rutquist, L. E., A. Wallgren:
Long-term survival of 458 young breast cancer patients
Cancer 55, 658-665 (1985)

67. Sack, H.:
Weibliche und männliche Mamma.
In: Scherer, E. (Hrsg.): Strahlentherapie
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 722-742 (1980)

68. Sanger, C. K., M. Reznikoff:
A comparison of the psychological effect of breast-
saving procedures with the modified radical mastectomy
Cancer 48, 2341-2346 (1981)

69. Sauer, R.:
Die primäre Radiotherapie des Mammakarzinoms
Strahlentherapie 157, 71-80 (1981)

70. Sauer, H.:
Was ist in der systemischen Behandlung des metastasie-
renden Mammakarzinoms gesichert?
Krankenhausarzt 58, 808-816 (1985)

71. Sauer, H., M. Albrecht:
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge:
Mammacarcinome
Demeter, München (1983)
72. Scarff, R., H. J. Bloom:
The role of histological grading in the study of
breast cancer
Acta. Un. Int. Cancer 18, 842-847 (1962)
73. Scherer, E.:
Strahlentherapie
Thieme, Stuttgart, 36-37 (1981)
74. Scherer, E.; H. Holfeld:
Die Rolle der Strahlentherapie bei der Behandlung
des weiblichen Brustkrebses
Dtsch. med. Wschr. 105, 1222-1225 (1980)
75. Schmidt-Matthiesen, H.:
Gynäkologie und Geburtshilfe
Schattauer, 529-531 (1982)
76. Schubert, G. E., Bethke, B.:
Lehrbuch der Pathologie
de Gruyter, Berlin, New York, 218-225 (1981)
77. Senn, H. J.:
Fortschritt durch adjuvante Chemotherapie?
Mammakarzinom
Munch. med. Wschr. 122, 6-11 (1980)
78. Steinthal, C.:
Zur Dauerheilung des Brustkrebses
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 47, 226-239 (1905)

79. Toonkel, M. C., J. Fix, L. H. Jacobson, J. J. Schneider, C. B. Wallach.

Postoperative radiation therapy for carcinoma of the breast:

Improved results with elective irradiation of the chest wall

Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 8, 977-982 (1982)

80. UICC:TNM:

Klassifikation der malignen Tumoren

Springer, Berlin, Heidelberg, New York, (1979)

81. Valagussa, P., G. Bonadonna, U. Veronesi:

Patterns of relaps and survival following radical mastectomy:

Analysis of 716 consecutive patients

Cancer 41, 1170-1178 (1978)

82. Veronesi, U., A. Banfi, R. Saccozzi, B. Salvadori, R. Zucali, C. Uslenghi, M. Greco, A. Luini, F. Rilke, L. Sultan

Conservative treatment of the breast:

A trial in progress at the Cancer Institute of Milan

Cancer 39, 2822-2826 (1977)

83. Veronesi, U., R. Saccozzi, M. del Vecchio, A. Banfi, C. Clemente, M. de Lena, G. Gallus, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, G. Muscolino, F. Rilke, B. Salvadori, A. Zecchini, R. Zucali

Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dessection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast

New Engl. J. Med. 305, 6-11 (1981)

84. Veronesi, U., A. Banfi, M. del Vecchio, R. Saccozzi, C. Clemente, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, G. Muscolino, F. Rilke, V. Sacchini, B. Salvadori, A. Zecchini, R. Zucali:
Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. Vol.22, No.9, 1085-1089 (1986)
85. Waldeyer, A.:
Anatomie des Menschen Teil II
de Gruyter, 239-240 (1979)
86. Wallgren, A., O. Arner, J. Bergström, B. Blomstedt, P-O. Granberg, L. Karnström, L. Råfi, C. Silfverswärd
The value of preoperative radiotherapy in operable mammary carcinoma
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 6, 287-290 (1980)
87. Wallgren, A., U. Glas, I. E. Strender.:
Adjunctive therapy in breast cancer:
The Stockholm experience. In: Redwinek, J.:
Adjuvant irradiation for early breast cancer
Cancer 53, 729-739 (1984)
88. Wander, H. F., G. A. Nagel:
Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom
Deutsches Ärzteblatt 42, 47-53 (1983)
89. Weichselbaum, R. R., A. Marck, S. Hellman:
The role of postoperative irradiation in carcinoma of the breast
Cancer 37, 2682-2690 (1976)
90. Mc Whirter, R.:
Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des Brustkrebses
Strahlentherapie 102, 456-465 (1957)

91. Mc Whirter, R.:

Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment
of breast cancer

Brit. J. Radiol. 28, 128 ff. (1955)

92. Windeyer, A.:

Cancer of the breast

Am. J. Roentgenol. 62, 345-349 (1949)

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. J. Lissner bedanken, daß ich diese Arbeit in seiner Klinik anfertigen konnte.

Herrn Dr. N. Willich danke ich für die gute Betreuung. Zu jeder Zeit stand er mir hilfreich zur Seite.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. Exner und Herrn Thieme.

Lebenslauf

Am 5. September 1960 wurde ich als 3. Tochter von Theodor Kiefersauer, Studiendirektor, und seiner Frau Gabriele, geborene Korinski, Hauswirtschaftslehrerin, in Mussenhausen bei Mindelheim geboren.

Von 1967 bis 1971 besuchte ich die Grundschule in Mindelheim. 1971 wechselte ich auf den neusprachlichen Zweig des Maristenkollegs in Mindelheim über. Dort legte ich im Sommer 1980 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1980/1981 schrieb ich mich für das Lehramtsstudium für Realschule in den Fächern Englisch und Kunst an der Universität in Augsburg ein.

Im Sommersemester 1981 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich 1983 die ärztliche Vorprüfung, 1984 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, 1986 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und 1987 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Am 3. Juni 1987 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt. Seit dem 17. Juli 1987 bin ich mit Alexander Zeschick aus Lindau verheiratet.

